Untersuchungen über die Nierenfunktionen von Meriones shawii

INAUGURALDISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOKTORS DER PHILOSOPHIE

vorgelegt der

PHILOSOPHISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

von

Petra GRISARD-OPERSCHALL

1967

GENÈVE
IMPRIMERIE KUNDIG
1968

Untersuchungen über die Nierenfunktionen von Meriones shawii

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Petra GRISARD-OPERSCHALL

GENÈVE
Imprimerie Kundig
1968

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. E. Flückiger und Dr. A. Portmann.

Basel, den 17. Januar 1967.

Professor Dr. H. HUBER,
Dekan.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Extrait de la *Revue Suisse de Zoologie*
Tome 75, fascicule 1, 1968

CURRICULUM VITAE

Ich, Petra Christine Grisard geb. Operschall, wurde am 14. Mai 1938 als Tochter des 1961 verstorbenen Paul Operschall und der Else geb. Block in Berlin als österreichische Staatsangehörige geboren. 1942 übersiedelte unsere Familie nach Oesterreich, wo ich dann die Primarschule in St. Christofen/Niederösterreich und zwei Gymnasialschuljahre in Lienz-Osttirol absolvierte. Seit 1950 wohnen wir in Basel, wo ich 1957 die kantonale Maturität am Mädchengymnasium ablegte und dann im Herbst des gleichen Jahres das Studium an der naturwissenschaftlichen Abteilung der Universität aufnahm.

Seit 1964 bin ich durch Heirat mit Ronald Grisard Basler Bürgerin.

Die Doktorarbeit entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Flückiger.

Vorlesungen wurden bei den folgenden Herren Dozenten belegt:

Zoologie: Prof. Dr. A. Portmann, Prof. Dr. H. Nuesch, Prof. Dr. E. Handschin, Prof. Dr. R. Geigy, Prof. Dr. E. Flückiger, Prof. Dr. R. Schenkel, Dr. PD M. Reiff, Dr. PD E. Lang, Prof. Dr. W. Stingelin.

Chemie: Prof. Dr. H. Erlenmeyer, Prof. Dr. H. Dahn, Prof. Dr. T. Reichstein, Prof. Dr. C. Tamm.

Botanik: Prof. Dr. M. Geiger-Huber.

Physiologische Chemie: Prof. Dr. K. Bernhard.

Physik: Prof. Dr. P. Huber.

Statistik: Prof. Dr. E. Batschelet.

Lebensmittelchemie: Dr. R. Müller.

Pharmakologie: Prof. Dr. K. Bucher.

In den folgenden Fächern wurden Nebenfachexamina abgelegt: Chemie (59), Botanik (60), physiologische Chemie (61).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544303_0107

Untersuchungen über die Nierenfunktionen von Meriones shawii

von

Petra GRISARD-OPERSCHALL
Zoologische Austalt der Universität Basel

Mit 6 Textfiguren und 8 Tabellen

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Problemstellung 5

I. Verteilung von Harnstoff, sowie Natrium und Kalium in der Niere bei verschiedenen Funktionszuständen 7

II. Die Ontogenese des Konzentrierungsmechanismus in der Niere . . . 19

III. Untersuchungen über die Harnstoffclearance unter verschiedenen Bedingungen 22

IV. Untersuchungen über die *p*-Aminohippursäureclearance bei Salatdiät- und Trockendiät-*Meriones* 29

V. Beziehungen zwischen autonomen Nervensystem und Nierenfunktion 31

Zusammenfassung 36

Summary 37

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Unsere Vorstellungen über den Mechanismus der Harnkonzentrierung oder — verdünnung in der Säugerniere basieren auf der Interpretation (Hargitay und Kuhn 1951) der Beobachtung (Wirz, Hargitay und Kuhn 1951), dass sich zwischen corticomedullärer Grenze und der Nierenpapillenspitze ein Konzentrationsgradient entwickeln kann. An der Bildung dieses Gradienten beteiligen

sich u.a. Natrium, Chlor und Harnstoff, der Harn in den Henleschen Schleifen und in den Sammelrohren (hier abhängig von der Präsenz von antidiuretischem Hormon) (HARGITAY und KUHN 1951), aber auch das Plasma in den Blutgefässen der Papille (WIRZ, HARGITAY und KUHN 1951) und die Gewebszellen selbst (ULLRICH, DRENCKHAHN und JARAUSCH 1955). Die anatomische Voraussetzung für den Aufbau eines solchen Konzentrationsgradienten ist die Anordnung der Henleschen Schleifen, der Sammelrohre und der Vasa recta in parallelen Strängen sodass zwei in entgegengesetzter Richtung fliessende Ströme zwischen sich Stoff und Energie austauschen können. Solche Gegenstromsysteme können als einfache Austauscher wirken (Wärmeaustauscher in der Technik und in der Natur, hier z.B. in den Extremitäten von arktischen Land- und Wassersäugern) oder sie können als Vervielfacher wirken, wie dies W. KUHN z.B. zur Auftrennung von Lösungen optischer Isomeren verwendet hat. Der Einzeleffekt der in der Niere vervielfacht wird, d.h. die eigentliche vis a tergo, wurde bereits von WIRZ 1956 als durch einen aktiven Natriumtransport aus der aufsteigenden wasserundurchlässigen Henleschen Schleife verursacht aufgefasst. Spätere Untersuchungen haben diese Vorstellungen nicht wesentlich zu präzisieren vermocht, obschon sehr viel Arbeit auf den Nachweis eines solchen Natriumprimäreffekts und die genaue Lokalisation dieses Vorganges verwendet wurde.

In der Zwischenzeit sind verschiedene Beobachtungen gemacht worden, welche nur schwer mit der skizzierten Vorstellung über die Natur des Einzeleffektes in Einklang zu bringen sind. So haben Untersuchungen von SCHMIDT-NIELSEN und R. O'DELL (1959) bzw. SCHMIDT-NIELSEN, B., R. O'DELL und H. OSAKI (1961) ergeben, dass die unter verschiedenen Versuchsbedingungen erreichbare maximale Elektrolytkonzentration bei so verschiedenen Tieren wie Schaf und *Psammomys* direkt von der Harnstoffkonzentration abhängig ist. O'DELL, SCHLEGEL und CUELLAR (1962) beobachteten, dass unter Stop-flow Bedingungen der Harnstoffgradient in der Nierenpapille nur wenig schwindet, während andererseits von ULLRICH (1962) bei Mikroinjektionsversuchen in absteigenden und in aufsteigenden Henleschen Schleifen keine Anzeichen von aktiver Natriumresorption gefunden werden konnten. Es besteht demnach das dringende Bedürfnis, noch mehr Details über die Harnstoff- und Elektrolytverhältnisse in der Säugerniere in Erfahrung zu bringen.

Als Versuchstier wurde der nordafrikanische Wüstennager *Meriones shawii shawii* (Duvernoy) herangezogen, da diese Species bereits von HUMMEL (1963) zu Untersuchungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes benutzt worden war, und da deren Aufzucht und Haltung durch weitere Untersuchungen im selben Institut (Sandoz Basel) gewährleistet war.

Ich möchte der Medizinisch-Biologischen Forschung der Firma Sandoz AG Basel (Direktor: P. D. Dr. med. A. Cerletti) danken für die grosszügige Gast-

freundschaft, die mir und den *Meriones* während meinen Untersuchungen gewährt wurde. Danken möchte ich auch Professor Dr. E. Flückiger für die Problemstellung und für die Förderung meiner Arbeit.

I. DIE VERTEILUNG VON HARNSTOFF SOWIE NATRIUM UND KALIUM IN DER NIERE BEI VERSCHIEDENEN FUNKTIONSZUSTÄNDEN

Für den gesamten osmotischen Gradienten zwischen Cortex und Papille ist nicht nur die Natriumkonzentration (Morel 1961), sondern auch die unterschiedliche Harnstoffkonzentration (Schmidt-Nielsen 1961) (O'Dell 1963) in den verschiedenen Nierenabschnitten verantwortlich. Für diese Harnstoffanhäufung liess sich noch keine befriedigende Erklärung finden, obwohl man in den letzten Jahren eine grosse Anzahl von Ergebnissen durch Mikropunktionsuntersuchungen (Lassiter, Gottschalk and Mylle 1961; Gottschalk und Mitarbeiter 1963; Ullrich und Mitarbeiter 1963), Nierengewebsanalysen (Schmidt-Nielsen and O'Dell 1961; Wirz, Hargitay und Kuhn 1951) und Clearanceuntersuchungen, sowie das Verhalten des Harnstoffs an Membranen (Niesel 1963) und sein Auftreten in der Nichtsäugerniere (Pitts and Korr 1938; Kempton 1953; Grafflin 1936; Marshall 1932) erhielt.

Der Arbeit von Hummel (1963) über die Konzentrationsarbeit der *Meriones*niere ist zu entnehmen, dass bei erwachsenen Tieren unter ADH-einfluss ein maximaler Natriumgradient zwischen Cortex und Papille von 3.2 aufgebaut wird, der bei starker Wasserdiurese auf Werte von 1.6 absinkt. Diese Befunde sollen nun durch die Bestimmung der Verteilung des Nichtelektrolyts Harnstoff unter ebenfalls verschiedenen Funktionszuständen erweitert werden. Da parallel dazu auch noch die Elektrolytkonzentrationen gemessen wurden, ist damit der Anschluss an die Arbeit von Hummel erreicht und der Gesamt-Konzentrationsgradient bestimmbar.

Methodik.

Für die vorliegenden Versuche wurden adulte männliche und weibliche *Meriones* verwendet, deren Körpergewicht zwischen 130—200 g lag. Die Tiere konnten sich während mindestens vier Wochen an die Laboratoriumsbedingungen gewöhnen, die sich nicht von den klimatischen Verhältnissen im Tierstall mit 23—24° C Raumtemperatur und ca. 40% Luftfeuchtigkeit unterschieden.

Nach dieser Anpassungszeit wurden die Tiere in folgende vier Diätgruppen eingeteilt:

1. Normal-Diät: *Meriones* mit völlig normalen Futterbedingungen, d.h. kohlehydratreiche Presslinge (Hersteller: Firma Bracher, Papiermühle Bern) mit

Zusätzen von Fett, Fleisch, Aktivkohle und Vitaminen, dazu ein aus Getreidekörnern, Sonnenblumenkernen und Rapssamen zusammengesetztes Körnerfutter. Alle zwei bis drei Tage wurde zusätzlich etwas Salat oder einige Karottenstücke verabreicht (N-Diät).

2. Salat-diät: diese Gruppe erhielt während zwei Tagen nur Salat *ad libitum* (S-Diät).
3. Trockenfutter-Diät: hier wurden während fünf Tagen vorwiegend kohlehydratreiche Presslinge ohne weitere Beigaben verfüttert (Tr-Diät).
4. Eiweissreiche Diät: ausschliessliche Fütterung mit Sojabohnen. Die Kontrolle über die tatsächlich aufgenommene Sojabohnenmenge war nicht gut möglich, da das den *Meriones* gegebene Futter nicht in einem Behälter liegt, sondern frei im Stroh verteilt ist (Pr-Diät).

30 Minuten vor dem Töten der Tiere durch dekapitieren, wurde ihnen 5 mg/kg Heparin s.c. injiziert, um so die für die Analysen nötige Blutentnahme zu erleichtern. Nach dieser halben Stunde wurden sofort die beiden Nieren herausgenommen, durch einen Parasagittalschnitt in zwei Hälften geteilt und aus dem Cortex, der äusseren Medulla und der inneren Medulla je eine Probe von circa 10—20 mg herausgeschnitten. Diese Stücke wurden in abgeschliffenen Wägeschälchen gewogen und für die Natrium- und Kaliumbestimmung in 25 ml Kolben mit 0.25 ml HNO_3 conc. p.A. nass verascht. Nachdem die Gewebestücke völlig zerfallen waren, konnte das nun frei gewordene Natrium und Kalium flammenphotometrisch nachgewiesen werden.

Für die Harnstoffbestimmung wurden die Nierenstücke in 0,2 ml 0,9% NaCl eingefroren. Durch Aufbewahrung im Tiefkühlfach, konnten so die Gewebestücke unbedenklich längere Zeit konserviert werden, um dann bei Gelegenheit aufgearbeitet zu werden. Dieses Weiterverarbeiten geschah durch mehrmaliges Verreiben der gefrorenen Nierenstücke in einer Porzellanreibschale mittels eines Pistills. 1—2,5 ml des Extraktes wurden dann für die Harnstoffbestimmung verwendet: diese erfolgte auf enzymatischem Wege, wobei der Harnstoff durch Urease in Ammoniak und CO_2 zerlegt wird und ersterer dann durch Nesslers Reagens nachgewiesen wird. Die Reagentien wurden in Form der Böhringer Test-Kombination (Nr. TC-U 15.991) benützt.

Es wurden zwei verschiedene Untersuchungsreihen durchgeführt: In der Serie 1) wurde jeweils die eine Niere zu Elektrolytanalysen, die andere zu Harnstoffanalysen verwendet: hierbei kamen jeweils ein Stück Cortex und die gesamte Papille (Mark) zur Untersuchung. Die Harnstoffwerte dieser Serie wurden in μmol ausgedrückt, um sie mit den Elektrolytdaten (μeq) addieren zu können.

In der Serie 2) wurden beide Nieren eines Tieres zur Harnstoffanalyse, unter Verzicht auf Elektrolytbestimmungen, verwendet. Die Papille wurde jeweils in

den Basisabschnitt (äussere Medulla) und Papillen „spitze" (innere Medulla) geteilt, um damit Unterschiede in der Harnstoffverteilung innerhalb der Papille erkennen zu könnten. Die Resultate dieser Analysen sind in mg % ausgedrückt und können mit dem Plasma- oder Urin-Harnstoffspiegel verglichen werden. Gleichzeitig eignete sich dieses Vorgehen um abzuklären, ob die rechte und die linke Niere quantitativ gleichartig funktionieren oder ob wesentliche Unterschiede bemerkbar würden.

Resultate.

Serie 1):

Die Resultate dieser Untersuchungsreihe sind in Tabelle 1 dargestellt. Der *Harnstoffgehalt* des Nierencortex der Ratte, der S-Diät und der Tr-Diät *Meriones* lag zwischen rund 0,30—0,40 μmol/10 mg Gewebe. Demgegenüber war der Gehalt der Papille bei allen drei Tiergruppen wesentlich höher, sodass ein Verhältnis Papille zu Cortex von 9,1 bei der Ratte, 6,4 bei den S-Diät *Meriones* und 21,3 bei den Tr-Diät *Meriones* resultierte.

Der *Natriumgehalt* des Nierencortex von Ratte, S-Diät- und Tr-Diät-*Meriones* betrug 0,59 bis 0,63 μeq/10 mg Gewebe. Die Papillen wiesen unterschiedlich höhere Werte auf, sodass das Verhältnis Medulla zu Cortex 3,0 bei den Ratten, 1,6 bei den S-Diät- und 4,3 bei den Tr-Diät-*Meriones* ergab.

Der *Kaliumgehalt* des Cortexgewebes betrug sehr einheitlich 0,72 bis 0,74 μeq/10 mg. In den Papillen waren die Werte bei der Ratte gleich wie im Cortex; bei den S-Diät-*Meriones* ergab die Kaliumkonzentration 0,59 μeq/10 mg und bei den Tr-Diät *Meriones* 0,80 μeq/10 mg Gewebe.

Die Konzentrationsunterschiede von Harnstoff, Natrium und Kalium zwischen Cortex und Papille zeigten für die Ratte, die S-Diät *Meriones* und die Tr-Diät *Meriones* Werte von 3,43, 2,44 und 5,98. Berücksichtigt man nur die Werte von Harnstoff und Natrium, so ergeben sich die Werte 5,2, 3,7 und 10.

Serie 2):

Die Resultate dieser nur den *Harnstoff* berücksichtigenden Untersuchungsreihe sind in den Tabellen 2—5 entsprechend den Versuchsbedingungen geordnet.

Bei Normaldiät wiesen *Meriones* (5 Tiere) bei einem Harnstoffspiegel im Blut von ca. 43 mg%, im Cortex eine Konzentration von 174 mg% auf. Die äussere Medulla enthielt demgegenüber bereits 2664 mg% und die innere Medulla ergab 4010 mg%. Die innere Medulla enthielt in jeder einzelnen Niere wesentlich mehr Harnstoff als die äussere. Die Harnanalysen ergaben bei diesen Tieren 8180 bis 10.870 mg%, im Durchschnitt 9504 mg%. In dieser Gruppe von Tieren ist keine Korrelation zwischen den Extremwerten der Blut-, Papillen- und Harnkonzentrationen ersichtlich.

TAB. 1

Verteilung von Harnstoff, Natrium und Kalium in der Niere bei verschiedenen Funktionszuständen.

Tier	Diät	Anzahl	Harnstoff (*U*) µmol/10 mg Gewebe		$U_M : U_C$	Natrium µeq/10 mg Gewebe		$Na_M : Na_C$	Kalium µeq/10 mg Gewebe	
			Cortex	Medulla		Cortex	Medulla		Cortex	Medulla
Ratte	N-Diät	5	0,35 ± 0,01	3,2 ± 0,29	9,1	0,63 ± 0,02	1,88 ± 0,60	3,0	0,72 ± 0,08	0,74 ± 0,09
Meriones	S-Diät	7	0,42 ± 0,01	2,7 ± 0,24	6,4	0,59 ± 0,02	0,98 ± 0,22	1,6	0,74 ± 0,02	0,59 ± 0,03
Meriones	Tr-Diät	3	0,29 ± 0,02	6,3 ± 0,12	21,3	0,60 ± 0,03	2,58 ± 0,24	4,3	0,73 ± 0,05	0,80 ± 0,03

Gradient aus der $[Na] + [U]$ zwischen Medulla und Cortex: Ratte: 5,2; S-Diät *Meriones*: 3,7; Tr-Diät *Meriones*: 10,0

Gradient aus der $[Na] + [K] + [U]$ zwischen Medulla und Cortex: Ratte: 3,42; S-Diät *Meriones*: 2,44; Tr-Diät *Meriones*: 5,98

Bei *Meriones*, die während zwei Tagen nur Salat und Karotten erhielten, wurde im Blut 33 mg% Harnstoff und im Cortex 163 mg% gemessen. Die äussere Medulla wies bei 4 von 5 Tieren einen Gehalt von 1251 mg% auf; ihre innere Medulla zeigte Werte von im Mittel 1065 mg% auf und der Harn 2050 mg%. Das 5. Tier, dessen Blut- und Cortexharnstoff dem Durchschnitt der übrigen Tiere entsprach, hatte in der äusseren Medulla 768 bzw. 865 mg% Harnstoff, und in der inneren Medulla 1041 bzw. 755 mg%. Der Urin wies 2100 mg% Harnstoff auf. Das Tier mit dem niedrigsten Blutwert wies weder in den verschiedenen Nierengeweben, noch im Harn die niedrigsten Analysenwerte auf, und das Tier mit den niedrigsten Papillenwerten zeigte weder im Blut noch im Harn von den übrigen Tieren abweichende Harnstoffkonzentrationen.

TAB. 2

Verteilung von Harnstoff bei N-Diät.

Gesamtblut mg %[1]	Cortex mg %	äussere Medulla mg %	innere Medulla mg %	Harn mg %
46	241 286	2878 2698	4294 3987	8200
38	147 111	3093 3215	4297 4279	8180
46	141 181	2334 2350	4545 4545	9830
44	97 115	2410 2686	3936 3181	10870
42	223 198	2440 2539	3235 3807	10440

[1] 1. Kolonne: mg pro 100 cm³ Vollblut
2.—4. Kolonne: mg pro 100 g Frischgewebe
letzte Kolonne: mg pro 100 cm³ Harn.

Durch Verlängerung der Salatdiät über zwei Tage hinaus, sank zwar der Harnstoffgehalt des Urins noch etwas weiter ab, der Nierencortex und das Blut veränderten sich jedoch nicht. Eines von 4 untersuchten Tieren wies in der Papille Werte unter 1000 mg% auf, die übrigen drei ergaben 1500 bis 3400 mg%, im Durchschnitt 1834 mg%. Diese Werte sind höher als die der oben besprochenen Gruppen. Bei zwei der 4 Tiere war die Harnkonzentration niedriger als der Harnstoffgehalt der inneren Medulla.

Bei beiden Salat-Diätgruppen wurden ähnliche Konzentrationswerte in äusserer und innerer Medulla gefunden: die 18 untersuchten Nieren ergaben 4 mal Gleichheit, 10 mal eine höhere Konzentration in der äusseren Medulla und 4 mal eine höhere Konzentration in der inneren Medulla.

TAB. 3

Verteilung von Harnstoff bei S-Diät.

A. *S-Diät 2 Tage.*

Gesamtblut mg %	Cortex mg %	äussere Medulla mg %	innere Medulla mg %	Harn mg %
36	229 164	1307 1671	1301 1332	2000
27	153 120	1332 1166	1238 996	2050
34	123 162	1059 1200	1014 834	2000
34	190 199	865 768	755 1041	2100
34	134 155	1089 1192	1044 1096	2100

B. *S-Diät > 2 Tage.*

23	169 150	725 673	865 743	1940
33	171 203	1856 1551	1791 1481	2060
31	116 237	3433 2556	3291 2583	1890
31	172 126	2002 1686	1984 1933	1150

Meriones, die auf Trockendiät gehalten wurden, ergaben 53 bis 67 mg%, im Mittel 61 mg% Blutharnstoff, und 166 mg% im Cortex. Die äussere Medulla wies im Mittel 3329 mg% auf, die innere Medulla 5758 mg% mit einer Variation

von 2800 bis 7200 mg%. In jeder Niere enthielt die äussere Medulla weniger Harnstoff als die innere. Der Urin enthielt im Mittel 13.580 mg%, drei Tiere hatten 12.400—12.800, zwei Tiere 15.000 mg% Harnstoff.

TAB. 4

Verteilung von Harnstoff bei Tr-Diät.

Gesamtblut mg %	Cortex mg %	äussere Medulla mg %	innere Medulla mg %	Harn mg %
53	213 246	5012 4471	7165 5744	12 400
58	168 227	3060 2918	5814 4988	12 700
61	134 112	2617 2396	5716 6069	15 100
64	104 176	3603 3569	6637 6318	12 800
67	154 122	3948 1692	6346 2785	14 900

TAB. 5

Verteilung von Harnstoff bei Sojabohnen-Fütterung.

Gesamtblut mg %	Cortex mg %	äussere Medulla mg %	innere Medulla mg %	Harn mg %	Dauer der Diät Tage
70	192 233	2052 5330	3068 5822	13 830	9
78	199 149	5243 3154	6999 3946	13 500	10
88	406 320	6740 2565	9400 4848	17 500	12
105	271 249	2456 4253	3948 6509	—	14
116	243 238	4063 2867	6074 4176	15 200	15

Wurde zusätzlich zur Trockendiät noch der Wasserhaushalt durch den Stickstoffreichtum des Futters beansprucht, dann wiesen die 5 untersuchten *Meriones* 70 bis 116 mg% Blutharnstoff auf. Der Blutspiegel stieg mit der Dauer der Diät (9—15 Tage). Im Cortex wurden 250 mg% gefunden. Die äussere Medulla ergab im Mittel 3872 mg% (2050 bis 6740), die innere Medulla 5480 mg% (3070 bis 9400). In jedem Fall war der Harnstoff in der inneren Medulla höher konzentriert als in der äusseren, auffallend waren jedoch die grossen Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Nieren der einzelnen Tiere. Bei 4 Tieren ergab der Harn 13.500 bis 17.500 mg% Harnstoff, im Mittel 15.070 mg%; beim fünften *Meriones* konnte keine Harnanalyse gemacht werden.

Diskussion.

Die Resultate von HUMMEL (1963) über die Verteilung der Elektrolyte in der Niere der *Meriones* konnten vollauf bestätigt werden. Die Natriumkonzentration im Cortex zeigt unter Einfluss der verschiedenen Diäten stets die gleichen Werte. Sie wird offensichtlich vom Funktionszustand der Niere nicht beeinflusst. Sehr stark verändert sich aber jeweils die Natriumkonzentration der Papille. So konzentrieren die Trockentiere das Natrium zwischen Cortex und Papille 2,7 mal so stark wie die S-Diät *Meriones*, und fast 1,4 mal so stark wie die Ratte auf Normaldiät.

Das Kalium, das sich nicht an der Errichtung eines Konzentrationsgradienten in der Niere beteiligt, zeigte bei allen drei Tiergruppen Konzentrationen im Cortex von 0,72—0,74 μeq/10 mg Gewebe. Die Werte in der Papille sind bei der Ratte und den Trockentieren gleich denen im Cortex und nur bei den Salattieren um 20% niedriger.

Nach Angaben von SCHMIDT-NIELSEN (1961) macht bei Tieren mit langen Henleschen Schleifen — was bei den *Meriones* der Fall ist — der Harnstoff 50% des osmotischen Konzentrationsgradienten aus. Der zuerst untersuchte Natriumgradient zwischen Papille und Cortex beträgt für die S-Diät *Meriones* 1,6 und für die Tr-Diät *Meriones* 4,3. Demzufolge wurde ein gesamtosmotischer durchschnittlicher Gradient von 3,2 für die S-Diät *Meriones* und von 8,6 für die Tr-Diät *Meriones* erwartet. Die in Tabelle 1 aufgeführten Resultate zeigen, dass die gefundenen Werte von 3,7 bzw. 10,0 für den Gesamtgradienten den Voraussagen entsprechen. Im Vergleich dazu beträgt die Harnstoffkonzentration in der Papille der Ratte nur 3,2 μmol/10 mg Gewebe und liegt damit unter 50%.

Vergleicht man die prozentuale Beteiligung der Natrium- und Harnstoffkonzentration in Cortex und Papille vom Ratte, S-Diät- und Tr-Diät *Meriones*, dann ergibt sich das folgende Bild: Im Cortex überwiegt das Natrium mit jeweils 64, 58 und 67%, wohingegen in der Papille der Harnstoff 63, 73 und 71% ausmacht. So kommt es auch zu den hohen Gradienten für Harnstoff (9,1-6,4-21,3) und den im Vergleich dazu niedrigeren für Natrium mit 3,0,

1,6 und 4,3. Das Verhältnis zwischen der Natrium und der Harnstoffkonzentration in der Papille ist das gleiche, aber die Tr-Diät *Meriones* haben im Cortex eine fast 30% niedrigere Harnstoffkonzentration als die S-Diät *Meriones*.

Die mit Salat gefütterten *Meriones* (Tab. 3) zeigen ein ähnliches Harnstoffverteilungsmuster in der Niere wie die von SCHMIDT-NIELSEN (1959) untersuchten, mit einer niedrigen Eiweissdiät ernährten Schafe: bei beiden sind die höchsten Konzentrationen in der äusseren Medulla zu finden. Hingegen übersteigt bei den *Meriones* die Harnstoffkonzentration der Papillenspitze nicht in allen Fällen die des Harns, sondern nur bei zwei von vier der während längerer Zeit mit Salat gefütterten Wüstennager, woraus hervorgeht, dass es zur Erreichung eines Gleichgewichts eben eine gewisse Zeit braucht. Bei S-Diät *Meriones* ist aber immer die höchste Konzentration in der äusseren Nierenmarkzone zu finden. Auch ULLRICH und Mitarbeiter (1955) konnten bei ihren Versuchen immer einen kleinen, jedoch signifikanten Anstieg des osmotischen Druckes in der äusseren Nierenmarkzone nachweisen, der selbst während starker Diurese nicht zum Verschwinden zu bringen war.

Meriones auf Trockendiät zeigen nahezu identische Harnstoffwerte in der Niere wie die von SCHMIDT-NIELSEN (1962) in Antidiurese untersuchte weisse Ratte. Bei beiden also Plasmakonzentrationen von 60 mg%, Cortexwerte um 200 mg% und maximale Konzentrationen in der Papillenspitze bis zu 7300 mg%. Die eigenen Untersuchungen an der weissen Ratte während Normaldiät ergaben einen Durchschnittswert der Harnstoffkonzentration in der Papille von 1940 mg%. Die *Meriones* können aber den Harn bedeutend höher konzentrieren, indem bei ihnen Harnstoffkonzentrationen im Urin bis zu 15.000 mg% nachweisbar sind.

Um die maximale Leistungsfähigkeit der Merionesniere zu prüfen, wurden die Tiere während verschieden langer Zeit mit Sojabohnen gefüttert. Diese Diät, die 40% Eiweiss enthält, bedeutet eine starke zusätzliche Stickstoffbelastung für die Tiere und ihr Ausscheidungssystem. Da ihre natürliche Diät aber ebenfalls zu einem grossen Teil aus trockenen Samen mit manchmal sehr hohen Proteingehalten besteht, sind sie in freier Wildbahn wahrscheinlich oft ähnlichen Stickstoffbelastungen ausgesetzt. Wie aus Untersuchungen von HUMMEL (1963) bekannt ist, tritt nach Belassen auf dieser Diät nach 18 Tagen der Tod ein, wobei das Körpergewicht um 32% gesunken ist. Im vorliegenden Versuch verzeichneten die Tiere nach 14 Tagen einen Gewichtsverlust von 13—15%. Im Gegensatz zur Känguruhratte (SCHMIDT-NIELSEN 1948) bei der kurz vor dem Tod die Harnstoffkonzentration im Plasma auf das 4-fache ansteigt, zeigen die *Meriones* einen stetigen Anstieg. Nach zwei Wochen findet man bei ihnen Werte bis 120 mg%.

Tabelle 6 gibt eine Zusammenfassung der Untersuchungen über die Verteilung des Harnstoffs wieder. Der Quotient zwischen den Konzentrationen in Harn und Papille ist bei allen Gruppen gleich gross, hingegen kann das mit Trockenfutter

ernährte *Meriones* den Harnstoff zwischen Blut und Harn 3 mal so stark konzentrieren wie die S-Diät *Meriones*. Ausserdem lässt sich bei den *Meriones* unter

TAB. 6

Harnstoff-Gradienten.

	$U_M : U_C$	$U_H : U_B$	$U_H : U_M$
N-Diät	20—30	200	2,2
S-Diät	8—10	80	1,8
Tr-Diät	35—45	250	2,1
Sojabohnendiät . .	25—35	200	2,2

B: Blut *C*: Cortex *H*: Harn *M*: Medulla

Einfluss der verschiedenen Futtergaben ein linearer Anstieg zwischen der Harnstoffkonzentration im Blut und der inneren Medulla aufzeigen (Fig. 1).

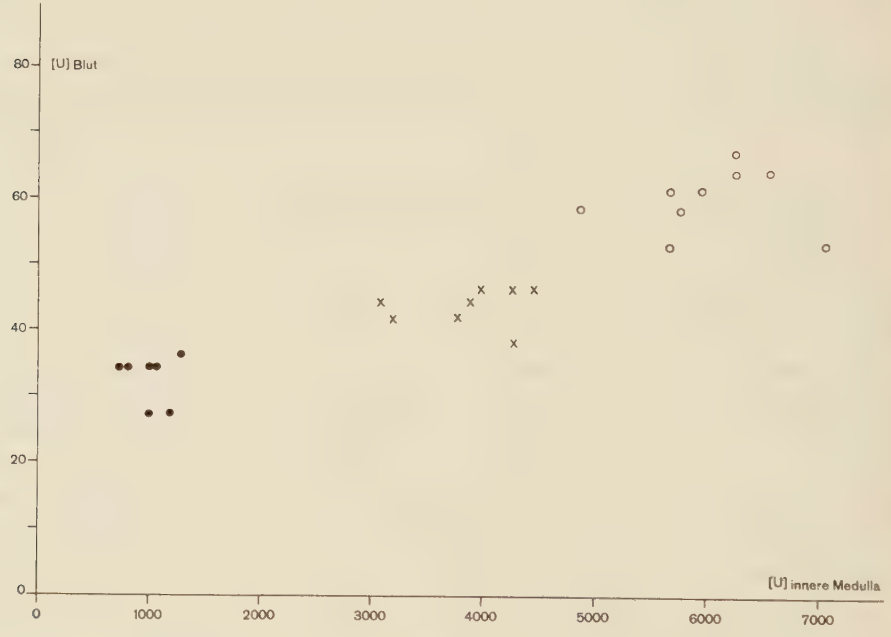

FIG. 1.

Harnstoffkonzentration im Blut und der inneren Medulla.

● Salatdiät × Normaldiät o Sojabohnendiät

Die unter Einfluss der verschiedenen Diäten beobachteten Veränderungen der Harnstoffkonzentration in der Niere der *Meriones*, konnte auch bei anderen Nagern (Bray and Preston 1961; Schmidt-Nielsen und Mitarbeiter 1961) und bei Wiederkäuern (Schmidt-Nielsen and O'Dell 1959; Lassiter und Mitarbeiter 1961; Schmidt-Nielsen 1957) gefunden werden. Die Harnstoffkonzentration steigt immer von der Nierenrinde zum Nierenmark hin an, nur ist das Ausmass des Anstiegs verschieden gross. Solche Harnstoffkonzentrationen können sich nur dann aufbauen, wenn dem Nierenmark mehr Harnstoff zugeführt wird, als durch das Gegenstromsystem der Gefässe und der Tubuli abfliesst.

Die Frage ist nun wie es zu solchen Harnstoffanhäufungen in der Medulla kommen kann. Hierbei sind zwei Situationen zu unterscheiden:

1) wenn die Harnstoffkonzentration in der Medulla niedriger ist als im Harn (Tr-Diät *Meriones*, Ratte)

2) wenn die Harnstoffkonzentration in der Medulla grösser ist als im Urin (S-Diät *Meriones*).

Ist die Harnstoffkonzentration im Harn grösser als in der Papille, was bei der normal ernährten Ratte und den *Meriones* auf Trockenfutter der Fall ist, dann könnte der medulläre Harnstoff durch passive Diffusion von den Sammelrohren her ansteigen. Ullrich und Mitarbeiter (1961), sowie Berliner und Mitarbeiter (1958) vertreten auf Grund ihrer Versuche diesen passiv vor sich gehenden Prozess und finden in den Versuchen von Truniger (1964) bei der weissen Ratte auf hohen Eiweissdiät eine Bestätigung. Bray und Preston (1961) treten hingegen für einen aktiven Prozess ein, d.h. also Rückresorption des Harnstoffs aus den Sammelrohren entgegen einen Konzentrationsgradienten.

Ist die Harnstoffkonzentration in der Medulla höher als im Urin, dann gibt es mehrere Möglichkeiten der Erklärung wobei aber einige in letzter Zeit experimentell wiederlegt worden sind:

1) Als erstes käme eine Gegenstrommultiplikation des Harnstoffs durch die Henleschen Schleifen in Frage. Eine derartige Möglichkeit könnte bis jetzt nur auf Grund der von Schmidt-Nielsen am Schaf vorgenommenen Untersuchungen vermutet werden. Schafe, die mit einer niedrigen Eiweissdiät gefüttert worden waren, zeigten eine höhere Harnstoffkonzentration in der Medulla als im Urin, wobei die Höchstwerte in der äusseren Medulla zu finden waren. Die Harnstoffkonzentrationen in der inneren Medulla waren immer niedriger als in der äusseren Markzone, aber immer noch höher als im Harn. Daraufhin schlugen die Autoren vor, dass der Harnstoff aktiv von den dicken Abschnitten des aufsteigenden Astes der Henleschen Schleifen transportiert würde, und dass die Sammelrohre für Harnstoff undurchlässig seien.

Andrerseits schalten Mikropunktionsuntersuchungen an der Ratte durch Lassiter, Gottschalk and Mylle (1961), die Henleschen Schleifen als Ort des aktiven Transportes von Harnstoff aus, weil sich aus ihren Untersuchungen ergab, dass in der normalen Rattenniere mehr Harnstoff die Medulla in den Henleschen Schleifen verlässt als vom proximalen Tubulus her einströmt.

2) Eine andere Möglichkeit zur Erklärung der Anhäufung von Harnstoff bestünde im Transport des Harnstoffs durch die Sammelrohre. Am Beispiel des Goldhamsters liess sich zeigen (Klümper, Ullrich und Hilger 1958), dass die Sammelrohre während der Antidiurese Harnstoff verlieren. Dadurch häuft sich der Harnstoff entlang einem Konzentrationsgradienten an, der durch die Wegnahme von Wasser aus den Sammelrohren entstanden war.

3) Des weiteren könnten die Unterschiede in der Anhäufung von Harnstoff an Unterschieden in der gefilterten Menge an Harnstoff liegen. Zu dieser Vermutung kam man durch Ergebnisse an Ratten, die bei niedriger Eiweissdiät eine kleinere Menge Harnstoff filtrieren als bei hoher Eiweissdiät. Truniger (1964) widerlegte diese Ergebnisse durch seine Versuche, bei denen das Verhältnis zwischen Harn und Papille bei niedriger Eiweissdiät und selbst bei 30-facher Erhöhung der filtrierten Menge unverändert blieb.

4) Erst kürzlich konnte bei *in vitro* Versuchen gezeigt werden, dass Harnstoff in der Papille neu gebildet werden kann (Carlisky 1963). Truniger verneint diese Möglichkeit als einzige Erklärung zwar, kann sie aber nicht ganz von der Beteiligung bei der Bildung eines Harnstoffpools in der Medulla ausschliessen.

5) Auch die unter Vasopressingaben auftretenden höheren medullären Osmolaritäten fanden verschiedene Deutungen. Levitin und Mitarbeiter (1962) führten sie auf eine Verlangsamung des medullären Blutstroms durch dieses Hormon zurück. Auch Thurau, Deetjen und Kramer (58) fanden bei ihren Untersuchungen an Hunden, dass der bei Wasserdiurese auftretende Anstieg des medullären Blutstroms durch ADH wieder rückgängig gemacht werden kann. Saikia (1965) sieht die Wirkung von ADH in einer Steigerung der Permeabilität des distalen Tubulus und der Sammelrohre gegenüber Wasser und Harnstoff. Ihre Ansicht wird erhärtet durch die Beobachtungen von Jaenike (1961) und Gardner (1964) und ihre Mitarbeiter, wonach die Sammelrohre unter Vasopressin eine erhöhte Permeabilität für Harnstoff aufweisen.

Dann konnte durch Del Greco (11), Berliner und Mitarbeiter (1957) sowie Valtin (1966) gezeigt werden, dass der Harn auch in Abwesenheit von Vasopressin konzentriert werden kann, wenn das Körperflüssigkeitsvolumen eingeschränkt worden war. Daraufhin verlagerte sich das Interesse von den Permeabilitätsänderungen anderen Vorgängen zu, so z.B. der glomerulären Filtrationsrate und der medullären Durchblutung. Unter der Annahme eines

Abfalles der glomerulären Filtrationsrate bei dehydrierten Tieren, würde weniger Flüssigkeit in das distale Nephron gelangen und dort könnte eine bessere Harnstoffrückresorption stattfinden als während normaler glomerulärer Filtration. Gleichzeitig kann es zu einem Abfall der medullären Durchblutung kommen, wodurch die Möglichkeit zur Stapelung von Natrium und Harnstoff verbessert würde. Das Ausmass dieses Prozesses ist nicht von der im Blut vorhandenen Vasopressinkonzentration abhängig, sondern vom Ausmass der Dehydratation, wobei die verschiedenen Tierspecies eine unterschiedliche Toleranz gegenüber Austrocknung zeigen.

Nachdem im vorliegenden Kapitel gezeigt werden konnte, dass die Harnstoffverteilung in der Niere abhängig von der Diät der Tiere ist und die Möglichkeiten diskutiert wurden die zu diesen Unterschieden führen können, wird es nun die Aufgabe der folgenden Kapitel sein, zu untersuchen, welche der erwähnten Möglichkeiten zutreffen und welche ausgeschaltet werden können.

II. DIE ONTOGENESE DES KONZENTRIERUNGSMECHANISMUS IN DER NIERE

Methodik.

Die zur Untersuchung verwendeten noch säugenden Jungtiere, stammten alle aus Würfen mit einer Jungenzahl von 5—7. Das Muttertier wurde mit einer Normaldiät gefüttert. Eine der Nieren wurde wiederum für die Natrium- und Kaliumbestimmung, die andere für die Harnstoffanalyse verwendet und zwar immer abwechselnd die rechte oder die linke.

Resultate.

Der Natriumgehalt im Cortex betrug in allen Altersstufen um 0,60 μeq/10 mg Frischgewebe (Tab. 7). Die Konzentration im äusseren Nierenmark war bis und mit 16. Tag unter 1,0, zeigte zwischen 16.—24. Tag individuell schwankende Werte zwischen 0,8—1,5 und wies von da an langsam steigende Konzentrationen bis 1,8 im Alter von zwei Monaten auf. Die Natriumkonzentration im inneren Nierenmark lag bis zum 22. Tag unter 1,0 μeq/10 mg Gewebe und von da an um 2,0.

Die Kaliumkonzentration im Cortex lag in allen Altersstufen zwischen 0,7—0,8 μeq/10 mg Gewebe. Die Konzentrationen im äusseren Nierenmark waren am 14. Tag noch unter 1,0, zeigten bei den Tieren zwischen 14.—22. Tag Werte bis zu 1,33, um dann wieder auf konstante Werte zwischen 0,7—0,8 abzusinken. Im inneren Nierenmark konnte man am 14.—16. Tag Kaliumkonzentrationen von 1,0—1,1 nachweisen, zwischen 17.—22. Tag Werte um 0,8 und ab 1 Monat 0,7—0,8 μeq/10 mg.

TAB. 7

Ontogenese der Nierenfunktion.

Alter Tage	Anzahl Werte	Natrium µeq/10 mg Gewebe			Kalium µeq/10 mg Gewebe			Harnstoff mg %			U_B	U_H	$\frac{U_B}{U_H}$
		C.	ä.M.	i.M.	C.	ä.M.	i.M.	C.	ä.M.	i.M.	mg %	mg %	
14	4	0.61	0,89	1,0	0,76	0,82	1,03	206	950	1644	60	—	—
15	2	—	—	—	—	—	—	172	510	1061	58	1945	1:33
16	2	0,61	0,94	1,13	0,74	0,99	0,99	192	863	1467	66	1400	1:21
17	4	0,61	1,22	1,10	0,75	1,14	0,95	216	1131	2090	67	—	—
18	2	—	—	—	—	—	—	324	2169	5023	73	8450	1:116
20	6	—	—	—	—	—	—	209	1162	2194	43	9000	1:210
22	2	0,64	0,95	1,65	0,77	0,99	0,86	260	1303	3575	47	—	—
24	2	0,66	1,68	2,10	0,79	0,71	0,82	275	1543	3265	53	—	—
25	6	—	—	—	—	—	—	229	3412	6157	58	13 500	1:233
33	2	0,63	1,21	1,79	0,75	0,77	0,71	239	3195	4285	45	—	—
36	2	0,62	1,21	1,36	0,78	0,75	0,68	195	1465	1970	33	—	—
60	2	0,63	1,70	1,95	0,76	0,71	0,75	203	2890	4045	44	—	—
90	2	0,59	1,71	1,93	0,76	0,69	0,71	189	2695	4285	58	—	—
180	2	0,63	1,75	1,98	0,77	0,75	0,79	203	2888	3995	47	—	—

C.: Cortex, ä.: äussere, i.: innere, M.: Medulla, U_B: Blutharnstoff, U_H: Harnstoff im Urin.

Die Harnstoffkonzentration im Cortex lag zwischen 180-260 mg%, die in der inneren Medulla bis zum 17. Tag zwischen 1200—2100 mg%, zwischen 17.—22. Tag teilweise schon bei 5500 mg%, was sonst aber von der Mehrzahl der Tiere erst mit einem Monat erreicht wird.

Diskussion.

Zum Beurteilen der Ontogenese der Konzentrierungsleistung eignet sich der Harnstoff als harnpflichtiges Stoffwechselendprodukt ganz besonders. Es wurde im Kapitel I bereits festgestellt, dass beim Adulttier unter normalen Diätbedingungen der Harnstoff im Urin ca. 200-fach gegenüber dem Blutgehalt konzentriert ist.

Jungtiere von 14 bis 16 Tage Alter zeigen bereits eine gewisse Harnstoffkonzentrierung, indem bei ihnen ein Blut-Urin Quotient von 1: 20—1: 30 festgestellt wurde. Es ist unbekannt, ob diese Anreicherung einer osmotischen Arbeit entspricht. HUMMEL (1963) hat nachgewiesen, dass bis zum Alter von 16 Tagen der Natriumgradient der Papille etwa gleich gross ist wie bei Adulttieren in Wasserdiurese, und dass dieser Gradient nicht auf ADH-Injektionen anspricht. Es muss somit angenommen werden, dass die Harnstoffanreicherung im Urin dieser jungen Tiere ADH unabhängig ist. Es ist denkbar, dass bei gleichbleibend niedrigem osmotischem Druck des Urins die Harnstoffanreicherung durch entsprechende Elektrolytrückresorption zustande kommt.

Die Harnstoffkonzentration im Blut dieser Jungtiere ist deutlich höher als bei Adulten auf Normaldiät und entspricht eher dem Blutspiegel der mit Sojabohnen gefütterten, d.h. mit Stickstoff belasteten *Meriones*. Offenbar reicht das Ausscheidungsvermögen der Niere nicht aus, um eine „normale" Harnstoffkonzentration im Körperwasser zu gewährleisten. Als mögliche Faktoren, die zu dieser physiologischen Urämie beitragen, wären zu erwähnen der niedrige Blutdruck (J. B. LITCHFIELD 1958) und damit verbunden eine geringe Clearance (MCCANCE und WIDDOWSON 1951). Da jedoch gerade über die Harnstoffclearance sehr viel Unklarheiten bestehen, können die Hintergründe dieser Urämie nicht diskutiert werden.

Mit 18 Tagen sind die *Meriones* mitten in der Entwicklung der Nierenfunktion, indem nun bereits eine über 100-fache Anreicherung des Harnstoffs im Urin gegenüber dem Blut gefunden wird. Diese Steigerung der konzentrativen Leistung — gemessen am Harnstoff — fällt zeitlich zusammen mit dem Einsetzen der Ansprechbarkeit der *Merionesniere* auf exogenes ADH (HUMMEL 1963). Die folgenden Tage ergeben nur noch eine Verdoppelung des Blut-Urin Gradienten; im Alter von 20 bis 25 Tagen ist der Adultzustand erreicht. Auch der Blutharnstoff sinkt in dieser Zeit auf die normalen Adultwerte herab. In diesem Alter ist wie erwähnt die volle Ansprechbarkeit der Niere auf exogenes ADH erreicht und es besteht die Möglichkeit, das Jungtier unbeschadet vom Muttertier zu trennen,

obwohl die Säugeperiode unbehindert noch eine Woche andauern würde. Fig. 2 gibt die parallele Entwicklung des Harnstoff- und des Natrium-Gradienten im Verlaufe der Ontogenese wieder.

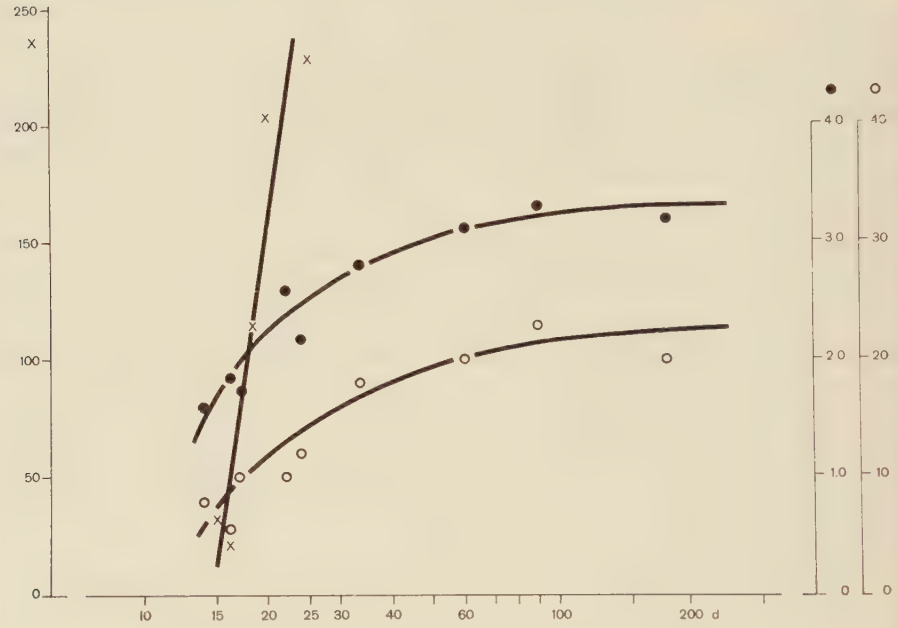

FIG. 2.

Entwicklung des Harnstoff- und des Natriumgradienten
im Verlauf der Ontogenese.

× $U\frac{U}{P}$ ● $Na\frac{M}{C}$ o $U\frac{M}{C}$

Wir haben hier somit das Beispiel einer rasanten Funktionsreifung, die in ihrem Ablauf ganz der Reifung der von Hummel untersuchten ADH Ansprechbarkeit des Natrium-Konzentrationsgradienten entspricht. Im Unterschied zu diesen mit ADH behandelten Tieren, waren unsere *Meriones* aber weder mit exogenem ADH, noch mit einem exogenen osmotischen Reiz stimuliert worden.

III. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HARNSTOFFCLEARANCE UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN

Nachdem im vorangehenden Kapitel gezeigt werden konnte, dass die *Meriones* unter Einfluss von verschiedenen Diäten unterschiedlich grosse Konzentrationsgradienten für Harnstoff in der Niere aufbauen können, soll nun im

folgenden Abschnitt untersucht werden, ob dieser Gradient auf Änderungen in der glomerulären Filtrationsrate zurückgeführt werden kann.

Bei anderen Wüstennagern wie z.B. der Känguruhratte und Jerboa (SCHMIDT-NIELSEN und Mitarbeiter 1948) konnte ein Einfluss der Stickstoffaufnahme auf die Harnstoffclearance beobachtet werden. Bei hoher Eiweissdiät konnte die Harnstoffclearance sogar die Inulinclearance übersteigen, was als Beweis für eine aktive Sekretion von Harnstoff angesehen wird.

Die Clearance als Methode für Funktionsprüfungen an der intakten Niere wurde von D. D. VAN SLYKE (1934) und H. W. SMITH entwickelt. Die Inulinclearance gilt als Mass für die glomeruläre Filtration (H. W. SMITH 1951, RICHARDS 1938). Die Clearances aller anderen Stoffe können nur im Zusammenhang mit ihr interpretiert werden.

Methodik.

Mindestens drei Monate alte männliche *Meriones* mit Körpergewichten zwischen 140—220 g, wurden in zwei Gruppen unterteilt, von denen die eine zwei Tage lang nur Salat *ad libitum* erhielt (S-Diät), die andere fünf Tage lang mit Trockenfutter gefüttert wurde.

Damit die Tiere am Versuchstag auf einfache Weise narkotisiert werden konnten, wurde ihnen am Vortag des Versuches ein mit 2%iger Natriumcitratlösung gefüllter Polyäthylenkatheter in die rechte Vena jugularis eingeführt und 2—3 cm gegen das Herz zu vorgeschoben. Daraufhin wurde der Katheter durch einen hinter dem Ohr gelegten Hautschnitt durchgeführt, befestigt und mit einem Metallstöpsel verschlossen. Auf diese Weise war es den Tieren unmöglich den Katheter herauszureissen. Eine Stunde nach dieser Operation hatten sich die Tiere bereits wieder erholt und konnten so bedenkenlos am nächsten Tag in den Versuch genommen werden.

Die Bildung des Primärharns, d.h. die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde als Inulinclearance gemessen. Um die Tiere so wenig als möglich zu stören, wurde keine Inulindauerinfusion angewendet, sondern eine einmalige subcutane Gabe von 100 mg/100 g Körpergewicht verabreicht. Wie durch vorangehende Versuche festgestellt werden konnte, hat danach bei S-Diät *Meriones* die Inulinkonzentration im Blut nach 45 Minuten ihr Maximum erreicht und sank im Verlauf der nächsten Stunde ganz langsam ab. Die Blutproben wurden hierbei der rasierten und etwas angeschnittenen Schwanzspitze entnommen. Bei den Tr-Diät *Meriones* fand man einen anderen Verlauf der Inulinkonzentration im Blut, indem bei ihnen erst nach 60—90 Minuten die maximale Konzentration im Blut erreicht wurde. Bei dieser Diätgruppe fand man auch grössere individuelle Streuungen. Zwei Stunden nach der Inulingabe wurden die Tiere mit einer 0,9 %igen NaCl-lösung mittels einer starren Schlundsonde belastet und zwar mit einer Flüssigkeitsmenge die 4% des Körpergewichts entsprach. Diese

isotonische Belastung war die schonendste für den Organismus, weil hierbei nicht die Osmoreceptoren, sondern nur die Volumreceptoren angeregt wurden. Danach wurden die Tiere via den am Vortag in die Vena jugularis eingebundenen Katheter mit dem Kurznarkotikum Inactin (Promonta) (10 mg/ccm) narkotisiert. Zu Beginn wurden 0,3—0,5 ccm verabreicht bis eine Sedation erreicht wurde und dann während des Versuchs je nach Bedarf.

Nachdem die Tiere eingeschläfert worden waren, wurde der Penis abgebunden und ein Katheter in die Blase eingeführt. Dazu wurde die Bauchhöhle durch einen kleinen Schnitt entlang der Linea alba eröffnet und die Blase nach aussen geklappt. Der Einschnitt an der Blase selbst geschah vorteilhaft an einer gefässarmen Stelle, damit der Katheter nicht durch Blutgerinsel verstopft wurde. Dieser Katheter wurde so nahe als möglich an die Eintrittsstelle der beiden Ureteren in die Blase vorgeschoben, sodass nur noch eine kleine Restblase übrigblieb, um das Totvolumen so möglichst klein zu halten. 2 Stunden 30 Minuten nach der Inulingabe begann der eigentliche Versuch mit einer Blutentnahme am Schwanz, die alle 30 Minuten wiederholt wurde. Der Urin wurde alle 15, 30 oder 60 Minuten gesammelt, und die darin enthaltene Inulin- und Harnstoffkonzentration bestimmt. Für die Inulinanalysen wurde die von FÜHR (1955) angegebene Methode mittels Anthron benützt, der Harnstoff wurde enzymatisch gemessen (siehe Kap. I).

Schematisch sah der Versuch also folgendermassen aus:

Inulin s. c. 100 mg/100 g KG
Belastung mit 0,9% NaCl, 4% vom KG
Heparin, Inactin, Blasenkatheter
1. Blutentnahme
1-2 Harnsammelperioden
2. Blutentnahme.

Spätestens 5 Stunden nach der ersten Blutentnahme wurde der Versuch abgebrochen.

Resultate.

1) *Meriones* auf Salatdiät.

Die Inulinclearance wurde an 8 Tieren über 3 Sammelperioden bestimmt. Ein Tier konnte über 14 Perioden verwendet werden. C_I betrug in den ersten drei Sammelperioden im Durchschnitt 0,63, 0,64 und 0,64 cm³/min./100 g. Im Mittel der drei Sammelperioden betrug C_I 0,64 ± 0,06 cm³/min./100 g. Im weiteren Verlauf der Versuche wurde C_I etwas kleiner, doch wurde in der 14. Sammelperiode noch 0,56 cm³ min. 100 g gemessen und das Mittel von 9 Einzelmessungen der 10. bis 14. Sammelperiode betrug ebenfalls 0,56 cm³/min./100 g.

Die gleichzeitig mit C_I gemessene Harnstoffclearance C_U wurde an 7 Tieren über 3 Sammelperioden bestimmt. C_U betrug in diesen ersten drei Perioden 0,46, 0,52 und 0,43 cm³/min./100 g, im Mittel 0,47 ± 0,13 cm³/min./100 g. Das Mittel von 9 Einzelmessungen der 10. bis 14. Sammelperiode betrug 0,38 cm³/min./ 100 g.

Wie aus Fig. 3 hervorgeht, variiert der Harnfluss beträchtlich. Der minimale, während einer Sammelperiode gemessene Fluss betrug 2,9, der maximale 73,3 mm³/min.

2) *Meriones* auf Trockendiät.

Die Inulinclearance konnte an 5 Tieren über je 9 aufeinanderfolgende Sammelperioden bestimmt werden. In den ersten 4 Perioden betrugen die Mittelwerte 0,63, 0,62, 0,64 und 0,64 cm³/min./100 g. Der Durchschnitt der vier Sammelperioden betrug somit 0,63 ± 0,10 cm³/min./100 g. Im Verlauf der 2. Stunde sank C_I auf 0,50, doch zeigten zwei Tiere in der 13. Sammelperiode noch 0,41 und 0,54 cm³/min./100 g.

Die jeweils gleichzeitig gemessene Harnstoffclearance C_U betrug zwischen 0,01 und 0,11 cm³/min./100 g, im Durchschnitt von 9 Sammelperioden 0,044 cm³/min./100 g (45 Einzelbestimmungen).

Der Harnfluss der auf Trockendiät gehaltenen *Meriones* war während der Clearanceversuche sehr gering, aber gleichmässig; der minimale Wert betrug 2,0 mm³/min., der Maximale Wert 5,3 mm³/min.

Diskussion.

Die Bildung des Primärharns, bzw. die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mittels Inulinclearancebestimmung (C_I) bei *Meriones* auf Salatdiät zu 0,64 cm³/min./100 g Körpergewicht und bei *Meriones* auf Trockendiät zu 0,63 cm³/min./100 g bestimmt. Diese Werte stimmen gut überein mit Messungen von Schmidt-Nielsen (1952) bei *Dipodomys merriami*: 0,77 bzw. *Dipodomys spectabilis*: 0,68 cm³/min./100 g. Die weisse Laboratoriumsratte hat nach verschiedenen Autoren (Corcoran et al. 1947, Friedman et al. 1948) eine ähnliche GFR.

Bei diesen Messversuchen wurde der Harnfluss nicht mittels einer osmotischen Belastung künstlich hoch gehalten; die Tiere erhielten lediglich eine generelle perorale Belastung von 4% des Körpergewichts mit isotoner NaCl-lösung. Deshalb äusserte sich der vor Beginn des Versuchs spontan erreichte Hydratationszustand der einzelnen Tiere in sehr unterschiedlichen Harnzeitvolumina, die bereits erwähnt worden sind. Trägt man diese Inulinclearance-Einzelwerte gegen die zugleich gemessenen Harnflüsse ab (Fig. 3), so sieht man bei den Salattieren für Diuresewerte von 3 bis 24 mm³/min. keine Korrelation zwischen diesen Grössen. Bei Werten über 25 mm³/min., scheinen etwas grössere C_I gemessen worden zu sein; die Zahl der Messungen in diesem Bereich ist jedoch zu klein, um

dies weiter zu analysieren. Der Mittelwert der C_I bei Diuresen bis zu 6 mm³/min. beträgt 0,59; dieser Wert liegt niedriger als oben angegeben, da jetzt nicht nur Messungen der ersten drei Messperioden berücksichtigt werden.

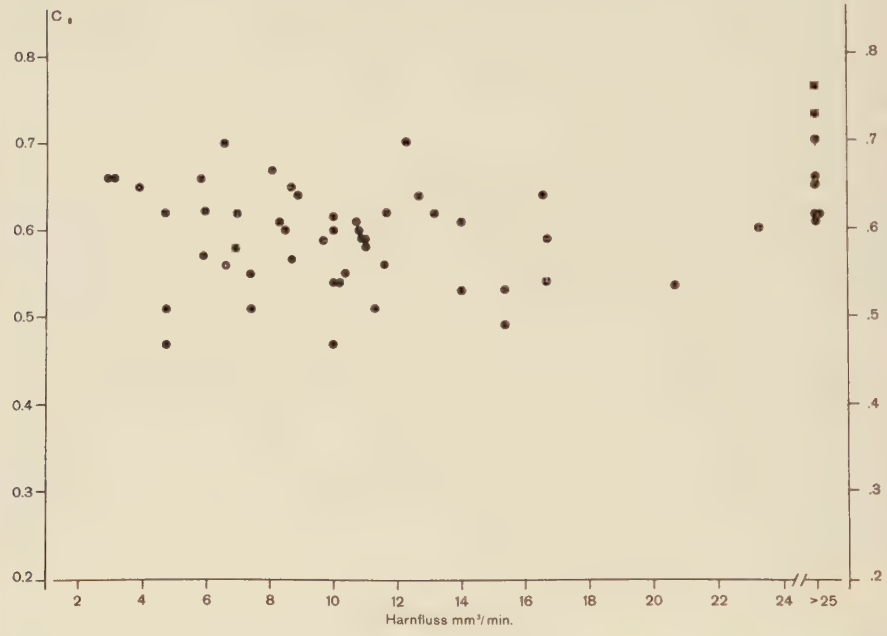

FIG. 3.

Beziehung zwischen der Inulinclearance und dem Harnfluss.

Bei den *Meriones* der Trockendiätgruppe konnten nur Diuresewerte zwischen 2,0 bis 5,3 mm³/min. erhalten werden. Trägt man die C_I gegen diese niederen Harnflusswerte ab, dann ist auch hier die Unabhängigkeit beider Grössen nachweisbar. 27 Einzelmessungen zwischen 2,0 und 3,5 mm³/min. ergeben einen mittleren Clearancewert von 0,54, 27 Werte zwischen 3,5 und 5,3 mm /min. einen solchen von ebenfalls 0,54. Diese Mittelwerte sind nicht verschieden von dem für die Salatserie angegebenen Wert von 0,59.

Die GFR der Salatdiätgruppe und der Trockendiätgruppe ist also gleich gross und Unterschiede in der Diurese sind Folge unterschiedlicher Wasserrückresorption. Trotz dieser gleichen Ausgangsbasis zeigten die beiden Tiergruppen grosse Unterschiede in der Behandlung des anfallenden Harnstoffs.

Nach Salatdiät wurde eine C_U von 0,47 cm³/min./100 g Körpergewicht gefunden, dies entspricht rund 73% der C_I oder GFR. Der Blutharnstoffspiegel betrug 27 mg% (21,3—36,7), das Verhältnis Harn-Inulin zu Blut-Inulin in den

ersten drei Sammelperioden betrug 50 (20—106). Nach Trockendiät war C_U sehr viel geringer, nämlich nur 0,044 cm³/min./100 g Körpergewicht, oder 6,9% der GFR. Über 90% des filtrierten Harnstoffs wurden somit wieder rückresorbiert. — Betrachtet man C_U bei Trockendiät näher, dann fällt gegenüber der Salatdiät ein qualitativer Unterschied auf: In Fig. 4 sind die ausgeschiedenen Harnstoffmengen gegen die filtrierten Mengen abgetragen. Die dick eingezeichnete Diagonale bezeichnet die Verhältnisse für vollständige Ausscheidung des Filtrierten. Die von den Tieren auf Salatdiät ausgeschiedenen Harnstoffmengen sind linear korrelierbar zur filtrierten Harnstoffmenge; ein konstanter Betrag geht durch Rückresorption verloren. Bei den Trockendiät-*Meriones* hingegen, ist die ausgeschiedene Harnstoffmenge nicht zur filtrierten Menge korrelierbar. Zwischen

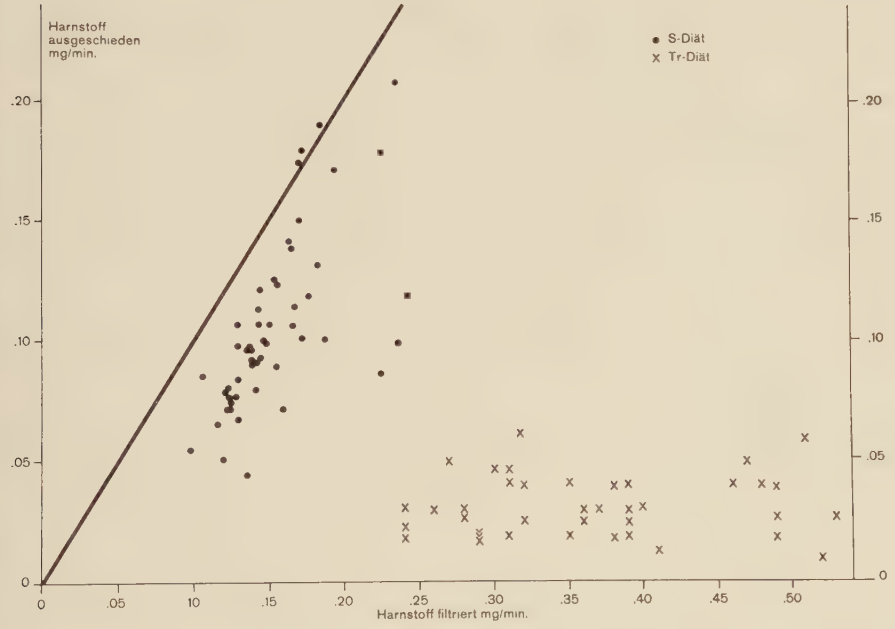

FIG. 4.

Beziehungen zwischen ausgeschiedenem und filtriertem Harnstoff.

rund 0,2 und mehr als 0,5 mg/min. filtrierter Menge Harnstoff wird im Durchschnitt aller Werte 0,03 mg/min. effektiv ausgeschieden. Bei Tieren auf Salatkost wird bei mehr als 0,2 mg/min. filtrierten Harnstoff also rund 6 mal mehr Harnstoff exkretiert.

Seit SMITH's Beobachtungen am Menschen (1938) ist bekannt, dass die Harnstoffelimination (C_U/C_I) abhängig vom Harnfluss ist. Zwischen ca. 4 und

12 oder mehr cm³/min. wird ein linearer Anstieg des Wertes C_U/C_I gefunden — ein Indiz für die passive Natur des Rückresorptionsmechanismus (Rückdiffusion). Unter 2—4 cm³/min. fällt hingegen C_U/C_I zunehmend steiler werdend ab. Bei der Gegenüberstellung von Harnfluss und C_U/C_I, wie sie bei *Meriones* gemessen wurden (Fig. 5), wird bei den auf Salatfutter gehaltenen Tieren ebenfalls ein leichtes Ansteigen von C_U/C_I bei Werten zwischen 4 und mehr als 25 mm³/min. gefunden (obere Treppenkurve), dabei ist nicht zu entscheiden, ob die Beziehung

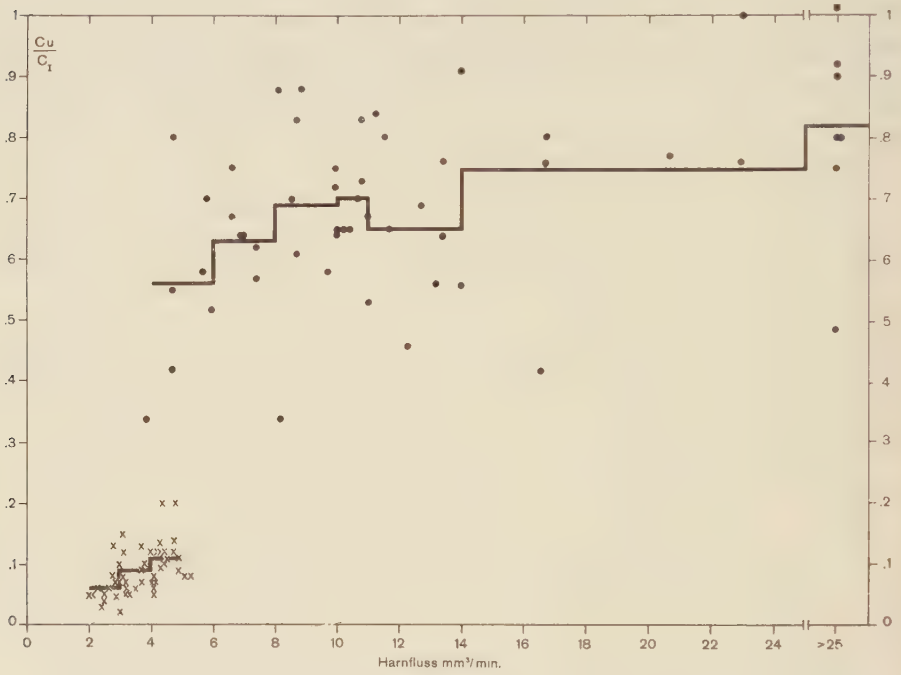

FIG. 5.

Beziehung zwischen Harnfluss und $\frac{Cu}{C_I}$

× Trockendiät ● Salatdiät

nach niedrigeren Fliesswerten steiler wird oder nicht. Werden die für Trockendiättiere erhobenen Werte ebenso abgetragen, dann zeigt sich (untere Treppenkurve) wiederum eine Beziehung zwischen C_U/C_I und Fliessgrösse, jedoch ohne, dass diese als Fortsetzung der bei den Salatdiättieren gefundene Beziehung gelten kann.

Wir müssen aus diesen Untersuchungsbefunden den Schluss ziehen, dass der Harnstoff je nach vorhergegangener Diät von der *Meriones*niere verschieden manipuliert wird und dass die Auswirkungen der Diät bedeutender sind als die

unterschiedlichen Fliessgeschwindigkeiten des Harns. Somit können diese Unterschiede nicht durch rein passive Prozesse erklärt werden.

Die neuere Literatur enthält einige Angaben, die sich zusammen mit unseren Beobachtungen mit der Hypothese vertragen, dass ein Teil der Harnstoffausscheidung durch die Tätigkeit des Tubulusepithels geregelt wird: so z.B. die Beobachtung, dass diätbedingte Änderungen der Harnstoffausscheidung unabhängig von C_U sind (SCHMIDT-NIELSEN, B. 1958). Andere Untersucher fanden bei Eiweissmangel (BRAY und PRESTON (1961) (SCHMIDT-NIELSEN 1959) (TRUNIGER und SCHMIDT-NIELSEN 1964) (CLAPP 1966) deutliche Hinweise einer aktiven Beeinflussung der Harnstoffpassage durch die Nierentubuli.

IV. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE *p*-AMINOHIPPURSÄURE-CLEARANCE BEI SALATDIÄT- UND TROCKENDIÄT *MERIONES*

1951 konnten WIRZ, HARGITAY und KUHN (1951) zeigen, dass das Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleifen und das parallel verlaufende Gegenstromsystem der Blutgefässe in der Papille (Vasa recta), die Grundlage der Harnkonzentrierung im Nierenmark ist. Gleichzeitig konnte die grosse Bedeutung der Durchblutungsgrösse des Nierenmarks für das Funktionieren dieses Systems nachgewiesen werden. Wird die Durchströmungsgrösse in einem der beiden Systeme geändert, so kommt es zu bedeutenden Unterschieden der osmotischen Konzentrationen im Nierenmark. Ist die Durchblutung im Nierenmark gering, dann kann der von den Henleschen Schleifen gebildete Gradient aufgebaut und erhalten bleiben. Wird die Durchströmungsgrösse entweder in den Henleschen Schleifen oder in den Blutgefässen erhöht, dann wird der Gradient abgebaut. Diese Wirkung bei Veränderung der Nierenmarkdurchblutung konnte 1960 von KRAMER et al. (1959/1960), THURAU und DEETJEN (1960) durch photometrische Untersuchungen an Hunden, sowie von ABBRECHT und MALVIN (1960) bestätigt werden. Auch bei den *Meriones* konnte HUMMEL (1963) eine Veränderung der Nierenmarkdurchblutung unter verschiedenen Bedingungen nachweisen. Eine erste Diskussion der Nierenfunktionen, bei der nicht die Henleschen Schleifen sondern die Vasae rectae im Zentrum der Betrachtung stehen, ist 1965 von LEVER (1965) erschienen. Zum besseren Verständnis der in Kapitel III dargestellten Änderungen der Harnstoffclearance wäre eine quantitative Messung der Nierenmarkdurchblutung vorteilhaft. Da aber die Methode welche HUMMEL für den qualitativen Nachweis der Durchblutungsänderung benützt hatte, sich nicht zu quantitativen Aussagen heranziehen lässt und da die Methode von THURAU und DEETJEN (1960) nur für grosse Nieren verwendet werden kann, wurde geprüft, ob Messungen der Gesamtdurchblutung diätbedingte Änderungen erkennen liessen.

Methodik.

Es wurden nur adulte männliche *Meriones* in den Versuch genommen und diese wiederum in die beiden Diätgruppen: Salatdiät- und Trockendiättiere unterteilt. Die Vorbereitung der Tiere war die gleiche wie beim Versuch über die Inulin- und Harnstoffclearance. Neu in der vorliegenden Anordnung war lediglich das zusätzliche Einführen einer PAH-dauerinfusion. Nach ausgedehnten Vorversuchen konnte festgestellt werden, dass eine Infusionspumpe die 0,95 cm^3/Stunde einer 3%igen PAH-lösung in das Tier hineintropfen lässt, einem ziemlich konstanten PAH-plasmaspiegel garantiert.

PAH als exogene Substanz wird wie eine Reihe anderer Stoffe (z.B. Penicilline) durch tubuläre Sekretion in ausserordentlich hohem Masse aus dem Blutplasma in den Harn eliminiert. Bei niedriger Plasmakonzentration werden bei einmaliger Nierenpassage 90% der mit dem Blut in das Organ einfliessenden Substanzmenge ausgeschieden. Dieser Wert ist äusserst konstant, sodass man mit dem einfachen Clearanceverfahren den Nierenplasmadurchfluss errechnen kann. Durch parallele Bestimmungen des Hämatokritwertes, kann man dann noch die Gesamtdurchblutung festlegen.

Zur Zeit t_0 wurde den Tieren eine PAH-initialdosis von 0,5 cm^3 20% PAH/100 g Körpergewicht subcutan verabreicht. Gleichzeitig erhielten sie 1,7 mg/100 g Heparin s.c., um so die nach einer Stunde zum ersten Mal einsetzende Blutentnahme am Schwanz zu erleichtern. Zum Zeitpunkt t_{0+30} wurden die Tiere mit einer 0,9%igen NaCl-lösung, die 4% des Körpergewichts entsprach, i.p. belastet, mit Inactin i.v. narkotisiert und darauf der Blasenkatheter eingeführt. Zur Zeit t_{0+60} begann der eigentliche Versuch mit einer Blutentnahme am Schwanz und bei t_{0+90} wurde die Infusionspumpe an die am Vortag katheterisierte Vena jugularis angeschlossen. Alle 15 Minuten wurde die PAH-konzentration im Harn bestimmt und alle 30 Minuten eine neue Blutentnahme am Schwanz vorgenommen.

Die analytische PAH-bestimmung geschah an Hand des Nephrotests der Casella Werke, der sich der von Czok, Kreienberg und Mertz (1952) ausgearbeiteten Methode bedient. Zur Kontrolle ob die Tiere tatsächlich als Salat- oder Trockendiättiere zu bewerten waren, wurde jeweils zusätzlich zur PAH-clearance die Harnstoffclearance und die Endharnstoffkonzentration im Blut bestimmt.

Resultate.

1) *Meriones* auf Salatdiät:

Die PAH-clearance wurde an 6 Tieren über 8 bis 17 Sammelperioden bestimmt. An einem Tier konnten 20 Einzelmessungen vorgenommen werden. Der Durchschnittswert für die ersten 17 Sammelperioden ergab 1,61 $\pm$ 0,19 cm^3/min./100 g Körpergewicht (85 Einzelwerte). Der Hämatokritwert lag bei 50, was zusammen mit der C_{PAH} einen effektiven Nierenblutstrom von 3,2 ml/min. ergibt.

Die parallel zur PAH-clearance gemessene Harnstoffclearance C_U ergab bei den 5 Tieren mit 76 Einzelmessungen einen Durchschnittswert von 0,39 cm³/min./100 g (0,31—0,54).

Der Harnfluss war durch die Dauerinfusion gegenüber den im vorangehenden Kapitel angegebenen Werten erhöht und lag zwischen 7 und 38 mm³/min.

2) *Meriones auf* Trockendiät:

Die C_{PAH} wurde an 6 Tieren über 16 Perioden hin bestimmt, wobei sich ein Durchschnittswert von 0,42 ± 0,02 cm³/min./100 g Körpergewicht ergab. zwischen der 17. und der 22. Sammelperiode konnten noch 18 Einzelmessungen gemacht werden, wobei hier ein Durchschnittswert von 0,51 zu errechnen war. Der Hämatokrit konnte zu 54 errechnet werden, womit man für den effektiven Nierenblutstrom auf einen Wert von 0,81 ml/min. kam.

Die gleichzeitig mit der C_{PAH} gemessene C_U, wurde an 6 Tieren gemessen und betrug zwischen 0,01 und 0,09 ml/min.

Der Harnfluss lag zwischen 7 bis 31 mm³/min.

Diskussion.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass bei Trockendiät im Vergleich zu Salatdiät nicht nur eine geringere medulläre Durchblutung, wie von HUMMEL (1963) demonstriert, sondern auch eine verminderte Durchblutung der Gesamtniere vorliegt. Die Gesamtdurchblutung betrug unter Berücksichtigung von C_{PAH} und den Hämatokritwerten bei Trockendiät rund ¼ der bei Salatdiät berechneten.

Dieser Befund kann in quantitativer Hinsicht aus methodischen Gründen nicht mit den GFR-Bestimmungen des Kapitels III verknüpft werden; dort war im Gegensatz zu den jetzigen Versuchen nicht mit Dauerinfusionstechnik gearbeitet worden. Eine Berechnung der sg. Filtrationsfraktion (C_I/C_{PAH}) ergibt zwar für Salatdiät den hohen aber möglichen Wert von 0,4, für Trockendiät jedoch den unmöglichen Wert 1,5. Die hier verwendete Dauerinfusionstechnik hat offenbar zu gewissen, die Niere allein oder den Gesamtkreislauf betreffenden Änderungen geführt. Die im Kapitel III und jetzt wieder erhobenen Werte für C_U stimmen andrerseits sehr gut überein: Salatdiät jetzt 0,39, früher 0,47, Trockendiät jetzt 0,01—0,09, früher 0,01—0,11. Es ist daraus zu schliessen, dass die Dauerinfusionstechnik nicht grundsätzlich andere Ergebnisse bewirkt als die im Kapitel III erhobenen Resultate.

V. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN AUTONOMEN NERVENSYSTEM UND NIERENFUNKTION

Die Niere der *Meriones* ist, wie wir gesehen haben, in der Lage, eine sehr grosse osmotische Arbeit zu leisten und einen konzentrierten Harn auszuscheiden;

sie kann aber auch grosse Mengen osmotisch freies Wasser bilden und einen verdünnten Harn ausscheiden. Damit unterscheidet sich die Nierenfunktion dieses Wüstentieres qualitativ nicht von der anderer Säuger. Bereits bei früheren Untersuchungen mit *Meriones* (HUMMEL 1963) war jedoch aufgefallen, dass im Gegensatz zu den Erfahrungen an Ratten, Hunden und Menschen der Funktionswechsel: konzentrierende zu verdünnende Niere bei *Meriones* offenbar einen Zeit konsumierenden Vorgang darstellt. So gelang es z.B. HUMMEL (1963) nicht, innerhalb von 24 Stunden nach Belastung von durstenden *Meriones* mit 4% des Körpergewichts mit Wasser, verdünnten Harn zu gewinnen. Hingegen benötigt der Übergang zur Bildung von verdünntem Harn weniger als 15 Stunden, wenn die Tiere nicht mit Wasser belastet werden, sondern einfach Salat als Futter erhalten. Diesen Vorgang nennen wir im folgenden: Adaptation. Diese Beobachtungen haben sich bestätigen lassen und haben zu folgender Vorstellung geführt: Offenbar ist bei an Durst adaptierten *Meriones* der Übergang von der konzentrierenden zur verdünnenden Niere nicht akut durch Belastung mit osmotisch freiem Wasser zu bewerkstelligen. Man muss deshalb annehmen, dass dieser Übergang nicht allein durch Verschiebung des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeit bzw. durch das ADH-system bestimmt wird, sondern dass ein weiteres, noch zu definierendes System mitbestimmend ist. Da beobachtet worden war, dass der Übergang vom Dursttier zum Diuresetier sich mittels Salatverfütterung schneller bewerkstelligen lässt als mittels direkter Wasserbelastung, wurde in Betracht gezogen, dass das vegetative Nervensystem bei der Adaptationsänderung eine wesentliche Rolle spielen könnte.

Die Gefässe der Nieren sind reich mit sympathischen Nervenfasern versehen, die durch den Plexus renalis verteilt werden. Diese Fasern sind Vasokonstriktoren; es bestehen keine Hinweise für die Existenz sympathischer oder vagaler Dilatatoren. Die funktionelle Bedeutung dieser sympathischen Innervation ist besonders von H. W. SMITH (1941) und von der Oxforder Gruppe um TRUETA (1947) untersucht worden. Daraus geht als für uns wesentlich hervor, dass durch Änderung der Aktivität dieser sympathischen Innervation grosse Änderungen der Nierendurchblutung ausgelöst werden können, ohne dass die glomeruläre Filtration sich ändert. HUMMEL (1963) hat gesehen, dass die medulläre Durchblutung durstadaptierter *Meriones* deutlich langsamer ist als die Durchblutung von auf Salat gehaltenen Tieren.

Es schien deshalb notwendig, die Vorstellung, dass das autonome Nervensystem bei der Adaptation an den Durstzustand bzw. an den Zustand des Wasserüberschusses eine wesentliche Rolle spiele, orientierend zu prüfen. Hierzu untersuchten wir die Wirkung von Reserpin und von hydrierten Mutterkornalkaloiden in Form von Hydergin® auf die Nierenfunktion wasserbelasteter *Meriones*.

Methodik.

Es wurden 4 verschiedene Versuchsgruppen untersucht, wobei immer nur adulte männliche *Meriones* mit Körpergewichten zwischen 120—220 g verwendet wurden. Nach der jeweils wechselnden Vorbehandlung wurden die Tiere durch eine starre Schlundsonde mit Leitungswasser belastet. Und zwar mit einer Flüssigkeitsmenge die 4% des Körpergewichts entspricht. Dann wurde die Blase durch leichtes Drücken entleert und die Tiere wurden einzeln in Stoffwechseltrichter mit darunter aufgestellten Messzylindern gebracht. Dort blieben sie während 8 Stunden, wobei nach jeder Stunde die abgegebene Harnmenge abgelesen wurde. Natrium und Kalium wurden photometrisch bestimmt, Chlorid mittels des coulometrischen Messprinzips an einem EEL-chloridmeter.

Es gelangten folgende 4 Gruppen zur Untersuchung:

1) Tiere, die 1 Tag vor dem Versuch Salat *ad libitum* erhielten.

2) Während 5 Tagen auf Trockenfutter gehaltene Tiere.

3) Mit Hydergin behandelte Tiere. Die Vorbereitung zum Versuch erstreckte sich über 9 Tage und sah im einzelnen folgendermassen aus:

   1. und 2. Tag: Salat *ad libitum.*
   3. Tag: Salat *ad libitum* + 1,0 mg/kg Hydergin s.c.
   4. Tag bis und mit 9. Tag (= 6 Tage): Trockenfutter + Hydergin 1,0 mg/kg s.c.

4) Mit Reserpin behandelte Tiere. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in der vorangehenden Gruppe 3, nur dass an Stelle von Hydergin Reserpin verabreicht wurde und zwar in einer Dosis von 0,1 mg/kg, ebenfalls s.c.

Mit der Wahl von 1 mg/kg Hydergin 1 mal pro Tag und von Reserpin 0,1 mg/kg ebenfalls 1 mal pro Tag, war die Dauer der Einwirkung dieser Stoffe während der 6 Tage gewährleistet.

Resultate.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tab. 8, Fig. 6 dargestellt.

Die Salatdiät-*Meriones* der Gruppe 1 hatten bereits nach 2 Stunden 116% des verabreichten Volumen wieder ausgeschieden und vergrösserten nach der 4. Stunde das Gesamtvolumen nur noch wenig. Ihr Durchschnitt betrug nach 8 Stunden 151%. Die Natriummessungen ergaben Werte von 0,150 meq für die gesamte Periode, die entsprechenden Werte für Kalium lagen bei 0,537 meq.

Die Trockendiät *Meriones* der Gruppe 2 hatten nach 8 Stunden im Durchschnitt 36% ausgeschieden, wobei 4 der 6 Tiere erst nach 4 Stunden das erste Mal Harn abgegeben hatten. Die ausgeschiedene Natriummenge betrug nach ebenfalls 8 Stunden im Durchschnitt 0,024 meq, die entsprechende Kaliummenge 0,050 meq.

TAB. 8

	Anzahl Tiere	Stunden 1	2	3	4	5	6	7	8	Natrium meq/8 h	Kalium meq/8 h
S-Diät Meriones	6	71*	116	126	139	142	146	146	151	0,150	0,537
Tr-Diät Meriones	6	—	—	11	15	15	23	29	36	0,024	0,050
Tr-Diät + Hydergin	6	—	8	12	15	15	18	24	34	0,070	0,067
Tr-Diät + Reserpin	7	14	12	23	41	60	79	89	98	0,019	0,055

* Harnvolumina in % der Belastung

Die mit Hydergin behandelten und auf Trockenfutter gehaltenen Tiere der Gruppe 3, hatten nach 8 Stunden 34% der Belastung ausgeschieden. Wie bei den Trockendiät Tieren, setzte die Harnproduktion erst zwischen der 2. und der 3. Stunde ein. Die abgegebene Natriummenge betrug 0,070 meq, die von Kalium 0,087 meq.

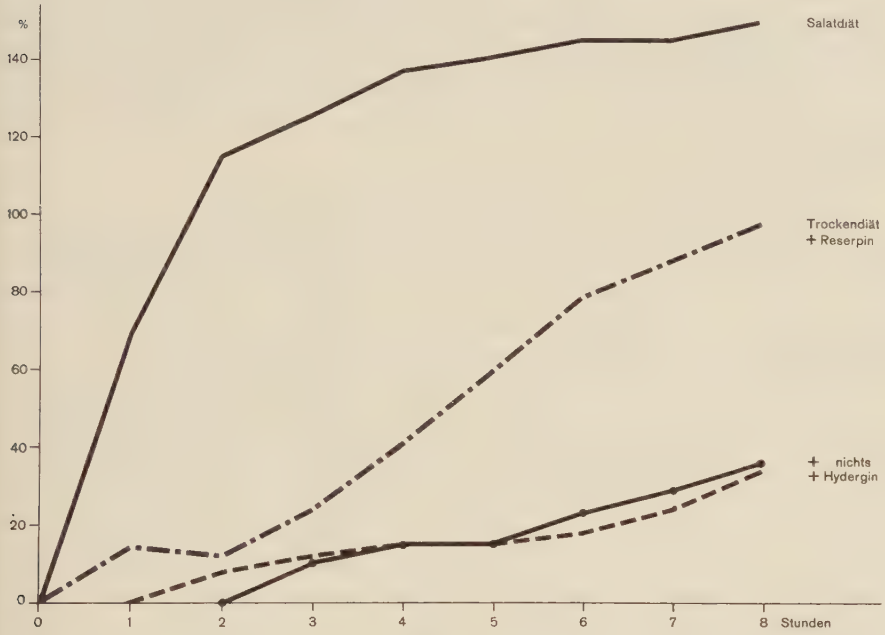

FIG. 6.

Volumenausscheidung in % der Belastung nach 1—8 Stunden nach verschiedener Behandlung.

Die 7 mit Reserpin behandelten und auf Trockenfutter gehaltenen Tiere hatten am Ende des Versuchs 98% des verabreichten Volumens wieder ausgeschieden. Die abgegebene Natriummenge betrug 0,019 meq, die von Kalium 0,055 meq.

Diskussion.

Die Versuche haben ergeben, dass Beeinflussung sympathischer Funktionen die Ausscheidung von Salz und Wasser hypoton belasteter *Meriones* verändert. Dabei haben die gewählten Massnahmen nicht gleichartig gewirkt: Hydergin, ein Gemisch hydrierter Mutterkornalkaloide, welche α-adrenolytisch wirken (GOODMAN und GILMAN 1965) liess die Wasserausscheidung unbeeinflusst, verdreifachte aber die Natriumausscheidung der Trockendiättiere. Reserpin, das die Transmitterdepots postganglionärer sympathischer Fasern depletiert (GOODMAN

und GILMAN 1965) beeinflusste die Natriumexkretion nicht, erhöhte aber die Wasserausscheidung der Trockendiät-*Meriones* auf das Dreifache.

Beide Pharmaca, das Reserpin und Hydergin, haben auch bei anderen Säugern renale Wirkungen gezeigt: Reserpin kann beim Menschen (GADDUM und Mitarbeiter 1958), beim Hund (KHAZAN und Mitarbeiter 1962), sowie bei der Ratte (KHAZAN 1962) (GARMT et al. 1959), (FLÜCKIGER 1963) eine Natrium- und Wasserretention bewirken. Diese Oligurie ist wahrscheinlich durch die beobachtete Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (FLÜCKIGER 1963) (MOYER 1959) zu erklären. Hydergin wirkt bei Ratten akut sowohl Natrium wie Wasser ausschwemmend, doch ist der Mechanismus nicht geklärt (E. FLÜCKIGER: persönliche Mitteilung).

Sowohl Hydergin wie Reserpin senken den Vasomotorentonus, wobei von Hydergin nachgewiesen ist (ROTHLIN und CERLETTI 1949) (ROTHLIN 1952) (CERLETTI et al. 1949), dass dies auch für die Gefässgebiete der Niere (Cortex und Mark) zutrifft. Auch Vasodilatatoren vom Peptidtypus, wie Kallidin und Bradykinin bewirken Natrium- und Wasserausschwemmung, wobei diese als durch Eröffnung der Vasa recta bewirkt interpretiert wird (LEVER 1965).

Die Gegenüberstellung der unter sehr verschiedenen Versuchsbedingungen erhobenen eigenen und fremden Befunde lassen gesamthaft gesehen die Deutung zu, dass bei den Nierenfunktionsänderungen wie sie bei *Meriones* auf Trockendiät zustande kommen, tatsächlich das autonome Nervensystem beteiligt ist und zwar durch seinen Einfluss auf die medulläre Durchblutung. Völlig unklar bleibt allerdings, weshalb Reserpin nur die Wasserausscheidung, Hydergin nur die Natriumausscheidung erhöhte. Die Literatur und die eigenen Daten erlauben jedoch nicht, diese unterschiedliche Wirkung zu analysieren; hierzu braucht es weitere experimentelle Unterlagen, die über den Rahmen unserer Fragestellung hinausgehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Am Wüstennager *Meriones shawii* wurden Nierenfunktionen unter verschiedenen Bedingungen des Wasserangebots durchgeführt.

1) *Meriones* auf Trockendiät können einen 2,7 mal so grossen gesamtosmotischen Gradienten zwischen Cortex und Medulla errichten wie *Meriones* auf Salatdiät. Bei beiden überwiegt im Cortex der prozentuale Anteil von Natrium und in der Medulla der von Harnstoff.

2) Im Verlauf der Ontogenese lässt sich eine parallele Entwicklung des Harnstoff- und des Natriumgradienten nachweisen. Die Fähigkeit zur Bildung eines konzentrierten Harns — die plötzlich zwischen dem 15. und 20. Tag erworben wird — zeigt eine völlig andere Dynamik als die Entwicklung des gesamtosmotischen Konzentrationsgradienten.

3) Das Wasserangebot beeinflusst die glomeruläre Filtrationsrate nicht, jedoch ist die Ausscheidung von Harnstoff und Wasser von diesem abhängig: bei Trockendiät wird 3 mal so viel Wasser und Harnstoff rückresorbiert wie bei Salatdiät.

4) *Meriones* zeigen bei Salatdiät eine 4 mal so grosse Gesamtdurchblutung der Niere wie *Meriones* auf Trockendiät.

5) Die Beeinflussung sympathischer Funktionen bewirkt Veränderungen der Ausscheidung von Salz (Hydergin) und Wasser (Reserpin).

Summary

The kidney functions of the desert rat *Meriones shawii* were studied under various conditions of water supply.

1) *Meriones* kept on a dry diet establish a total osmotic gradient between cortex and medulla 2.7 times greater than *Meriones* on lettuce diet. Both show a higher percentage of sodium in the cortex and of urea in the medulla.

2) In the course of ontogeneses there is a parallel development of the urea- and sodium-gradient. The ability to form a concentrated urine — which is acquired between the 15th and 20th day — shows a completely different dynamic form than that of the development of the total osmotic gradient.

3) The glomerular filtration rate is not influenced by differences in dietary supply of water. The excretion of urea changes with the water intake. *Meriones* on a dry diet resorb 3 times as much urea and water than *Meriones* on a lettuce diet.

4) *Meriones* on a lettuce diet have a kidney total blood flow 4 times that of *Meriones* on a dry diet.

5) Alterations of sympathetic functions produce changes in the excretion of salt as in the case of treatment with Hydergin and of water as after Reserpine.

Résumé

Les fonctions rénales du rongeur du désert *Meriones shawii* ont été étudiées dans différentes conditions d'apport d'eau.

1) Les Mériones soumis à une diète sans eau peuvent établir entre le Cortex et le Medulla un gradient osmotique total 2,7 fois plus élevé que les Mériones soumis à un régime de salade. Dans les deux cas la teneur en sodium est plus élevée dans le Cortex et celle en urée dans la Medulla.

2) Au cours de l'ontogenèse le développement parallèle du gradient d'urée et de sodium a pu être mis en évidence. La capacité de produire une urine plus concentrée, qui est acquise entre le 15e et le 20e jour, présente une dynamique différente de celle du développement du gradient osmotique total.

3) L'apport d'eau n'influence pas la filtration glomérulaire, mais tient sous sa dépendance l'excrétion d'urée et d'eau. Chez les Mériones soumis à une diète sans eau la résorption d'eau et d'urée est trois fois plus élevée que chez ceux soumis à une diète à la salade.

4) Les Mériones soumis à un régime de salade présentent une perfusion sanguine totale du rein quatre fois plus élevée que ceux soumis à une diète sans eau.

5) Une altération des fonctions sympathiques cause des variations de l'excrétion de sel (Hydergin) et d'eau (Reserpin).

LITERATUR

Abbrecht, P. H. 1960. *Flow rate of urine as a determinant of renal countercurrent multiplier system.* Am. J. Physiol. 199: 919-922.

Berliner, R. W. and D. W. Davidson. 1957. *Production of a hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone.* J. clin. Invest. 36: 1416-1427.

— N. G. Levinsky, D. G. Davidson and M. Eden. 1958. *Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone.* Am. J. Med. 24: 730-744.

Bray, G. A. and A. S. Preston. 1961. *Effect of urea on urine concentration in the rat.* J. clin. Invest. 40: 1952-60.

Carlisky, N. J. 1963. *Possible source of urea in frog kidney homogenate.* Fed. Proc. 22: 277.

Cerletti, A., R. Bircher und E. Rothlin. 1949. *Protektive Wirkung von CCK 179 (Hydergin) auf die Entstehung der corticalen Nierenischämie (= sg. Oxfordshunt).* Helv. Physiol. Acta 7: C 7.

Clapp, J. R. 1966. *Renal tubular reabsorption of urea in normal and protein-depleted rats.* Am. J. Physiol. 210: 1304-1308.

Corcoran, A C and I. H. Page, 1947. *Effect on renal function of rats of substances containing Vit. A.* Fed. Proc. 6: 91.

Czok, G., W. Kreienberg und D. Mertz. 1952. *Eine Vereinfachung der* p-*Aminohippursäurebestimmung.* Klin. Wschr. 30: 227-228.

Del Greco, F. and H. E. De Wardener. 1956. *The effect on urine osmolarity of a transient reduction in glomerular filtration rate and solute output during a water diuresis.* J. Physiol. (Lond.) 131: 307-316.

Flückiger, E. 1963. *Die Leistung von Brinaldix bei gestörtem Salz- und Wasserhaushalt.* Schw. med. Wchschr. 93: 1662-1664.

Friedman, S. M., J. R. Polley and C. L. Friedman. 1948. *The effect of desoxycorticosterone acetate on blood pressure, renal function and electrolyte pattern in the intact rat.* J. exp. Med. 87: 329-337.

FÜHR, J., J. KACZMARZYK und C. D. KRÜTTGEN. 1955. *Eine einfache colorimetrische Methode zur Inulinbestimmung für Nierenclearance Untersuchungen bei Stoffwechsel-Gesunden und Diabetikern.* Klin. Wchschr. 33: 729-730.

GADDUM, J. H., W. A. KTIVOY and G. LAVERTY. 1958. *The action of reserpine on the excretion of adrenaline and noradrenaline.* J. Neurochem. 2: 249-253.

GARDNER, K. D. Jr. and R. H. MAFFLY. 1964. *An* in vitro *demonstration of increased collecting tubular permeability to urea in the presence of vasopressin* J. clin. Invest. 43: 1968-1975.

GAUNT, R., A. A. RENZI, N. AUTONCHAK, G. J. MILLER and M. GILMAN. 1955. *Endocrine aspects of the pharmacology of reserpine.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 59: 22-35.

GINN, H. E., A. M. UNGER, D. M. HUME and J. A. SCHILLING. 1960. *Human renal transplantation: an investigation of the functional status of the denervated kidney after successful homotransplantation in identical twins.* J. Lab. and Clin. Med. 56: 1-13.

GOODMAN, C. S. and A. GILMAN. 1965. *The pharmacologic basis of the therapeutics*, 3rd ed. McMillan N. Y.

GOTTSCHALK, C. W., W. E. LASSITER, M. MYLLE, K. J. ULLRICH, B. SCHMIDT-NIELSEN, R. O'DELL and G. PEHLING. 1963. *Micropunture study of composition of loop of Henle fluid in the desert rat.* Am. J. Physiol. 204: 532-535.

GRAFFLIN, A. F. 1936. *Renal function in marine teleosts.* III. *The excretion of urea.* Biol. Bull. 71: 228-235.

HARGITAY, B. und W. KUHN. 1951. *Das Multiplikationsprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere.* Z. Elektrochem. 55: 539-558.

HUMMEL, R. 1963. *Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wasserhaushalt von* Meriones *shawii shawii* (Duvernoy). Helv. Physiol. Acta. Suppl. XIV, 1.

JAENIKE, J. R. 1961. *The influence of vasopressin on the permeability of the mammalian collecting ducts to urea.* J. clin. Invest. 40: 144-151.

KHAZAN, N., J. ADOR, Y. PFEIFFER and F. G. SULMAN. 1962. *The mechanisme of the antidiuretic action of reserpine.* Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 109: 32-35.

KLÜMPER, J. D., K. J. ULLRICH und H. H. HILGER. 1958. *Das Verhalten des Harnstoffs in den Sammelrohren der Säugetierniere.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 267: 238-243.

KRAMER, K. 1959. *Fortschritte der normalen Physiologie der Niere.* Klin. Wchschr. 37: 109-116.

— THURAU, K. und P. DEETJEN, 1960. *Hämodynamik des Nierenmarks.* I. *Mitteilung. Capillare Passagezeit, Blutvolumen, Durchblutung, Gewebshämatokrit und* 0_2*-verbrauch des Nierenmarks* in situ. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270: 251-269.

LASSITER, W. E., C. W. GOTTSCHALK and M. MYLLE. 1961. *Micropuncture study of net-transtubular movement of water and urea in nondiuretic mammalian kidney.* Am. J. Physiol. 200: 1139-1146.

LEVER, A. F. and W. KRIZ. 1965. *The vasa recta and the countercurrent multiplication.* Acta med. Scand. 178: Suppl. 434, 1-43.

LEVITIN, H., A. GOODMAN, G. PIGEON and F. H. EPSTEIN. 1962. *Composition of the renal medulla during water diuresis.* J. clin. Invest. 41: 1145-1151.

LITCHFIELD, J. B. 1958. *Blood pressure in infant rats.* Physiol. Zool. 31: 1-6.

MARSHALL, E. K. 1932. *The secretion of urea in the frog.* J. cell. and comp. Physiol. 2: 349.

Mc Cance, R. A. and E. M. Widdowson. 1951-1953. *Normal and abnormal aspects of renal function in early life.* Ber. physik.-med. Ges. Würzburg N.F. 66, 115-135.

Morel, F. et M. Guinnebault. 1961. *Les méchanismes de concentration et de dilution de l'urine.* J. Physiol. (Paris) 53: 75-130.

Moyer, J. H. 1955. *Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (Serpasil) and clinical results of using this agent for the treatment of hypertension.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 59: 82-94.

Niesel, W. 1963. *Möglichkeiten der Konzentrierung von Stoffen in biologischen Gegenstromsystemen.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 276: 555-567.

O'Dell, R. and B. Schmidt-Nielsen. 1960. *Concentrating ability and kidney structure.* Fed. Proc. 19: 366.

— J. Schlegel and J. Cuellar. 1962. *Concentrations of J_{131} labeled hippuran and urea in the kidney under conditions of stop-flow.* Proc. I.U.P.S. 22 Congr. Leyden 2, 270.

Pitts, R. F. and I. M. Korr. 1938. *The excretion of urea by the chicken.* J. cell and comp. Physiol. 11: 117.

Richards, A. N. 1938. *Processes of urine formation.* Proc. Roy. Soc. (Lond) Ser. B. 126, 398.

Rothlin, E. und A. Cerletti. 1949. *Pharmakologie des Hochdrucks.* Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 15: 158-188.

Rothlin, E. 1952. *Behandlung der essentiellen Hypertonie.* Die Therapiewoche 2: 585-592.

Saikia, T. C. 1965. *The acute effect of vasopressin upon the composition of the rat renal cortex and medulla.* Quart. J. exp. Physiol. 50: 158-168.

Schmidt-Nielsen, K., B. Schmidt-Nielsen and A. Brokaw. 1948. *Urea excretion in the desert rodents exposed to high protein diet.* J. cell and comp. Physiol. 32: 361-380.

Schmidt-Nielsen, B. 1952. *Renal tubular excretion of urea in kangaroo rats.* Am. J. Physiol. 170: 45-56.

— K. Schmidt-Nielsen, T. R. Houpt and S. A. Jarnum. 1957. *Urea excretion in the camel.* Am. J. Physiol. 188: 477-484.

— 1958. *Urea excretion in mammals.* Physiol. Rev. 38: 139-168.

— R. O'Dell. 1959. *Effect of diet on distribution of urea and electrolytes in kidneys of sheep.* Am. J. Physiol. 197: 856-860.

— R. O'Dell and H. Osaki. 1961. *Interdependence of urea and electrolytes in production of a concentrated urine.* Am. J. Physiol. 200: 1125-1132.

— and R. O'Dell. 1961. *Structure and concentrating mechanisme in the mammalian kidney.* Am. J. Physiol. 200: 1119-1124.

— 1962. *Movements of urea in the renal countercurrent-system.* Proc. Leyden, Int. Congr. Physiol. Sci. 22nd, vol. 1, 377-380.

Shipley, R. E. and R. S. Study. 1951. *Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal arterial blood pressure.* Am. J. Physiol. 167: 676-688.

Smith, H. W. 1941. *Note on the interpretation of clearance methods in the diseased kidney.* J. clin. Invest. 20: 631-635.

— 1951. *The Kidney. Structure and function in health and disease.* Oxford University Press N. Y.

THURAU, K., P. DEETJEN und K. KRAMER. 1960. *Hämodynamik des Nierenmarks. II. Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese.* Pflügers Arch ges. Physiol. 270: 270-285.

TRUETA, J., A. E. BARCLEY, P. M. DANIEL, K. J. FRANKLIN and M. M. C. PRICHARD. 1948. *Studies of the renal circulation.* Oxford, Blackwell Scientific Publications, Ltd.

TRUNIGER, B. and B. SCHMIDT-NIELSEN. 1964. *Intrarenal distribution of urea and related compounds: effects of nitrogen intake.* Am. J. Physiol. 207: 971-978.

ULLRICH, K. J., F. O. DRENCKHAHN und K. H. JARAUSCH. 1955. *Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und-verdünnung.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 261: 62-77.

— K. KRAMER and J. W. BOYLAN. 1961. *Present knowledge of the countercurrent system in the mammalian kidney.* Progr. cardiov. dis. 3: 395-431.

— 1962. *Direct evidence for a sodium-chloride pumping mechanisme in the thin Henle's loop and for a relatively small* in vivo *glycolysis in the kidney medulla.* Proc. I.U.P.S. 22nd Congr. Leyden, pp. 367-370.

— B. SCHMIDT-NIELSEN, R. O'DELL, G. PEHLING, C. W. GOTTSCHALK, W. E. LASSITER and M. MYLLE. 1963. *Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney.* Am. J. Physiol. 204: 527-531.

VALTIN, H. 1966. *Sequestration of urea and nonurea solutes in renal tissues of rats with hereditary hypothalamic Diabetes insipidus: effect of vasopressin and dehydration on the countercurrent mechanisme.* J. clin. Invest. 45: 337-345.

VAN SLYKE, D., C. P. RHODAS, A. HILLER and A. S. ALVING. 1934. *Relationship between urea excretion, renal blood flow, renal oxygen consumption and diuresis. The mechanisme of urea excretion.* Am. J. Physiol. 109: 336-374.

WIRZ, H., B. HARGITAY und W. KUHN. 1951. *Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch Kryoskopie.* Helv. Physiol. Acta 9: 196-207.

— 1953. *Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille.* Helv. Physiol. Acta 11: 20-29.

— 1956. *Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere.* Helv. Physiol. Acta 14: 353-362.